

UNIREUMA

REUMATOLOGIA

PER STUDENTI E MEDICI DI MEDICINA GENERALE

II edizione

a cura di

VALENTINI - BOMBARDIERI - CUTOLO - FERRACCIOLI - MATUCCI CERINIC

MONTECUCCO - VALESINI - ADAMI - AFELTRA - BAGNATO

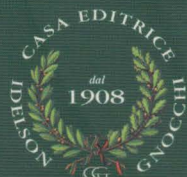
CANTATORE - DE VITA - FERRI - GALEAZZI - GERLI - GIACOMELLI

GOVONI - GRASSI - LAPADULA - MATHIEU - MELICONI - MERONI - PASSIU

PEROSA - PERRICONE - PUNZI - TRIOLO



IDELSON-GNOCCHI



1256827-40

UNIREUMA

REUMATOLOGIA

PER STUDENTI E MEDICI DI MEDICINA GENERALE

II edizione

con 173 figure a colori e b/n e 73 tabelle

a cura di

VALENTINI - BOMBARDIERI - CUTOLO - FERRACCIOLI - MATUCCI CERINIC
MONTECUCCO - VALESINI - ADAMI - AFELTRA - BAGNATO
CANTATORE - DE VITA - FERRI - GALEAZZI - GERLI - GIACOMELLI
GOVONI - GRASSI - LAPADULA - MATHIEU - MELICONI - MERONI - PASSIU
PEROSA - PERRICONE - PUNZI - TRIOLO



BANC

I

832



IDELSON-GNOCCHI

Tutti i diritti riservati
È VIETATA PER LEGGE LA RIPRODUZIONE IN FOTOCOPIA
E IN QUALSIASI ALTRA FORMA
(microfilms, compact disk, videocassette ecc.)

Ogni violazione sarà perseguita secondo le leggi civili e penali

© 2014 CASA EDITRICE **IDELSON-GNOCCHI** srl - Editori dal 1908

SORBONA • Grasso • Morelli • Liviana Medicina • Grafite

Via M. Pietravallo, 85 - 80131 Napoli - Tel. +39-081-5453443 pbx - Fax +39-081-5464991

1316 King's Bay Drive, Crystal River FL 34429 - Tel. e Fax +1 352 794 6234 - Cell. +1 352 361 9585

<http://www.idelsongnocchi.it>

E-mail: info@idelsongnocchi.it

Autori

SILVANO ADAMI

Professore Ordinario di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Verona

ANTONELLA AFELTRA

Professore Straordinario di Reumatologia, UOC di Medicina Clinica e Reumatologia, Università Campus Bio-Medico, Roma

CRISTIANO ALESSANDRI

Ricercatore di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, “Sapienza” Università di Roma

ALESSIA ALUNNO

Specialista in Reumatologia e Dottoranda in Biotecnologie, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia

MARCO ATTERITANO

Ricercatore di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina

GIANFILIPPO BAGNATO

Professore Ordinario di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina

GIANLUCA BAGNATO

Medico in formazione, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina

FRANCESCA BANDINELLI

Medico Chirurgo, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Firenze

ELENA BARTOLONI

Ricercatore di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia

ELEONORA BELLUCCI

Specializzando in Reumatologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze

STEFANO BOMBARDIERI

Professore Ordinario di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Pisa

ANDREA CALABRÒ

Specializzando in Reumatologia, Università degli Studi di Firenze

DARIO CAMELLINO

Specializzando di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova

LUCA CANTARINI

Specialista in Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena

FRANCESCO PAOLO CANTATORE

Professore Associato di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia

ROBERTO CAPORALI

Professore Associato di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università degli Studi di Pavia

LINDA CARLI

Ricercatore di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Pisa, GenOMec PhD, Università degli Studi di Siena

ALBERTO CAULI

Professore Aggregato di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Cagliari

MARCO AMEDEO CIMMINO

Professore Associato di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova

PAOLA CIPRIANI

Ricercatore di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologie, Università degli Studi di L'Aquila

FABRIZIO CONTI

Professore Associato di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, "Sapienza" Università di Roma

ADA CORRADO

Ricercatore di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia

GIOVANNA CUOMO

Ricercatore di Reumatologia, Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale "F. Magrassi e A. Lanzara", Seconda Università degli Studi di Napoli

MAURIZIO CUTOLO

Professore Ordinario di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova

SALVATORE DE VITA

Professore Associato di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Udine

GIANFRANCO FERRACCIOLI

Professore Ordinario di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

ANGELO FERRANTE

Ricercatore di Reumatologia, Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Università degli Studi di Palermo

CLODOVEO FERRI

Professore Ordinario di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

MAURO GALEAZZI

Professore Ordinario di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena

DAVIDE GATTI

Ricercatore di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Verona

SERGIO GENERINI

Dirigente Medico, Dipartimento di Specialità Medico Chirurgiche, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

ROBERTO GERLI

Professore Ordinario di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia

VALERIA GERLONI

Dirigente Medico di Reumatologia, Dipartimento di Reumatologia, Istituto Gaetano Pini, Milano

MARIA GEROSA

Ricercatore di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

ROBERTO GIACOMELLI

Professore Ordinario di Reumatologia, Dipartimento Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologie, Università degli Studi di L'Aquila

DILIA GIUGGIOLI

Dirigente Medico, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena

MARCELLO GOVONI

Professore Associato di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara

WALTER GRASSI

Professore Ordinario di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona

ELISA GREMESE

Ricercatore di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

GIANCARLO IAIANI

Dirigente Medico, DAI Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedaliera Policlinico Umberto I, Roma

FLORENZO IANNONE

Professore Associato di Reumatologia, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi "Aldo Moro" di Bari

VALENTINA IBBA

Dirigente Medico, Azienda Ospedaliera Universitaria di Cagliari

GIOVANNI LA MONTAGNA

Professore Associato di Reumatologia, Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale "F. Magrassi e A. Lanzara", Seconda Università degli Studi di Napoli

GIOVANNI LAPADULA

Professore Ordinario di Reumatologia, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi "Aldo Moro" di Bari

ANTONELLA MAMELI

Dirigente Medico, Azienda Ospedaliera Universitaria di Cagliari

DOMENICO PAOLO MARGIOTTA

Dirigente Medico, UOC di Medicina Clinica e Reumatologia, Università Campus Bio-Medico, Roma

ALESSANDRO MATHIEU

Professore Ordinario di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Cagliari

MARCO MATUCCI CERINIC

Professore Ordinario di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze

RICCARDO MELICONI

Professore Associato di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università degli Studi di Bologna

MARIANNA MERONI

Specializzanda in Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova

PIER LUIGI MERONI

Professore Ordinario di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

ANTONINA MINNITI

Specializzanda in Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, "Sapienza" Università di Roma

CARLOMAURIZIO MONTECUCCO

Professore Ordinario di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università degli Studi di Pavia

MARTA MOSCA

Professore Associato di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Pisa

VALENTINA MURA

Medico Interno, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Cagliari

GIUSEPPE PASSIU

Professore Ordinario di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Sassari

SIMONE PERNIOLA

Specializzando in Reumatologia, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi "Aldo Moro" di Bari

FEDERICO PEROSA

Professore Ordinario di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università degli Studi "Aldo Moro" di Bari

ROBERTO PERRICONE

Professore Associato di Reumatologia, Dipartimento di Medicina dei sistemi, Università degli Studi "Tor Vergata" di Roma

FRANCESCO PORTA

Ricercatore di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze

ROBERTA PRIORI

Dirigente Medico, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, "Sapienza" Università di Roma

LIA PULSATELLI

Biologo Dirigente, Laboratorio di Immunoreumatologia e Rigenerazione Tissutale, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna

LEONARDO PUNZI

Professore Ordinario di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova

MAURIZIO ROSSINI

Professore Aggregato di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Verona

PIERO RUSCITTI

Specializzando in Allergologia e Immunologia Clinica, Dipartimento Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università degli Studi di L'Aquila

FAUSTO SALAFFI

Professore Associato di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona

ROSSANA SCRIVO

Ricercatore di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, "Sapienza" Università di Roma

MARCO SEBASTIANI

Ricercatore di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

ANTONIO SPADARO

Professore Associato di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, "Sapienza" Università di Roma

ALBERTO SULLI

Ricercatore di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università degli Studi di Genova

GIOVANNI TRIOLO

Professore Ordinario di Reumatologia, Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Università degli Studi di Palermo

ALESSANDRA VACCA

Dirigente Medico, Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari

MARTA VADACCA

Dirigente Medico, UOC di Medicina Clinica e Reumatologia, Università Campus Bio-Medico, Roma

GABRIELE VALENTINI

Professore Ordinario di Reumatologia, Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale "F. Magrassi e A. Lanzara", Seconda Università degli Studi di Napoli

GUIDO VALESINI

Professore Ordinario di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, "Sapienza" Università di Roma

OMBRETTA VIAPIANA

Ricercatore di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Verona

GIUSEPPE ZAMPOGNA

Specializzando in Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova

INDICE GENERALE

PARTE I

Prefazione

XXXI

Capitolo 1

Malattie Reumatiche. Inquadramento

Lecture consigliate

4

Capitolo 2

Classificazione delle malattie reumatiche

Capitolo 3

Apparato locomotore: struttura e funzioni

Articolazioni

13

Definizione e classificazione

13

Struttura anatomica delle diartrosi

15

Capsula articolare e legamenti

15

Menischi, cercini, dischi

16

Tendini, guaine tendinee, borse sinoviali ed entesi

16

Cartilagine articolare

17

Osso sottocondrale

18

Membrana sinoviale

18

Liquido sinoviale

18

Tessuto muscolare scheletrico

19

Lecture consigliate

19

Test di autovalutazione

19

Capitolo 4

Epidemiologia

Definizione

21

Epidemiologia del dolore muscolo-scheletrico

21

Epidemiologia delle artropatie degenerative

21

Epidemiologia delle artriti

22

Epidemiologia delle connettiviti

22

Epidemiologia dell'osteoporosi	22
Epidemiologia dei reumatismi extraarticolari	23
Lecture consigliate	23
Test di autovalutazione	23
Capitolo 5	
Meccanismi patogenetici delle malattie reumatiche	
5.1 La neuroimmunoendocrinologia delle malattie reumatiche	25
L'asse ipotalamico-ipofisario-surrenalico (HPA)	26
L'asse ipotalamico-ipofisario-gonadico (HPG)	28
Il sistema endocrino della vitamina D	30
Conclusioni	32
Lecture consigliate	32
5.2 Il processo infiammatorio	33
La risposta infiammatoria	33
L'Immunità Innata	34
Mediatori cellulari dell'immunità innata	36
Mediatori solubili dell'immunità innata	36
<i>Complemento</i>	36
<i>Altri mediatori solubili</i>	37
Reazione di fase acuta	37
Lecture consigliate	37
5.3 Le immunoreazioni patogene	38
Introduzione	38
Immunità adattativa	38
Suddivisione delle IRP	38
Reazioni di I tipo	41
Reazioni di II tipo	41
Reazioni di III tipo	41
Reazioni di IV tipo	42
Lecture consigliate	43
5.4 Meccanismi di danno tissutale	44
Meccanismi di danno da attivazione dell'immunità umorale	44
Danno diretto da anticorpi	45
Danno da immunocomplessi	46
Meccanismi di danno da attivazione dell'immunità cellulo-mediata	46
Lecture consigliate	49

Capitolo 6

Semeiotica fisica e strumentale

6.1 Sintomi, segni e misure	51
Introduzione	51
La valutazione del dolore	52
La valutazione articolare	54
Le tecniche di valutazione articolare	56
La valutazione della compromissione funzionale	57
La valutazione dell'attività di malattia e del danno	57
La valutazione soggettiva dell'esito (Patient-Reported Outcomes)	59
Conclusioni	61
Lecture consigliate	62
Test di autovalutazione	62
6.2 L'analisi del liquido sinoviale	63
Indagini macroscopiche (proprietà fisico-chimiche)	63
Analisi citologica	64
Ricerca cristalli	64
Esame microbiologico	66
Indagini particolari	66
Lecture consigliate	66
Test di autovalutazione	66
6.3 L'imaging in Reumatologia	67
Radiologia tradizionale	67
Ecografia	71
Tomografia computerizzata	74
Risonanza magnetica	74
Scintigrafia	77
Tomografia ad emissione di positroni	78
Artrografia	78
Capillaroscopia periungueale	78
Radiologia digitale	80
Angiografia	80
Termografia	80
Artroscopia	80
Test di autovalutazione	81
6.4 Il laboratorio in Reumatologia	82
Indici aspecifici di flogosi	82
Velocità di eritrosedimentazione (VES)	82

Proteina C Reattiva (PCR)	83
Amiloide Sierica A	84
Protidogramma	84
Complemento	85
Autoanticorpi	86
Fattore reumatoide (FR)	86
Anticorpi anti-peptide citrullinato ciclico (ACPA)	86
Anticorpi anti nucleo (ANA)	88
Anticorpi anti-DNA nativo (DNA a doppia elica, ds DNA)	89
Anticorpi anti-antigeni nucleari estraibili (anti-ENA)	90
Anticorpi nelle Poli-Dermatomiositi	91
Anticorpi anticitoplasma dei neutrofili (ANCA)	92
Anticorpi antifosfolipidi	92
Crioglobuline	93
Test di laboratorio nelle artriti reattive	94
Complesso maggiore di istocompatibilità e diagnostica delle malattie reumatiche	95
Spondilite anchilosante e altre spondilartriti	95
Malattia di Behçet	95
Artrite reumatoide	95
Lecture consigliate	96
Test di autovalutazione	96

PARTE II

Capitolo 7

Malattie da attivazione dell'immunità innata, Artriti infettive e post-infettive, Spondilartriti

7.1 Le Malattie Autoinfiammatorie Monogeniche	99
Introduzione	99
Febbre mediterranea familiare (FMF)	99
Sindrome periodica associata al recettore 1 del TNF (TRAPS)	102
Sindromi periodiche associate alla criopirina (CAPS)	103
Sindrome associata alla mevalonato chinasi (MKD)	104
Lecture consigliate	105
Test di autovalutazione	106
7.2 Artriti da agenti infettivi	107
Introduzione	107
Artriti Batteriche	107
Artriti Virali	113

Artriti Fungine	114
Artriti Parassitarie	115
Lecture consigliate	115
Test di autovalutazione	115
7.3 Artriti Reattive: Generalità	116
Lecture consigliate	118
Test di autovalutazione	118
7.4 Artriti post-faringitiche: Reumatismo Articolare Acuto	
Malattia Reumatica-Reumatismo streptococcico	120
Lecture consigliate	123
Test di autovalutazione	123
7.5 Eritema nodoso	124
Definizione	124
Epidemiologia	124
Patogenesi ed istopatologia	124
Eziologia e fattori scatenanti	124
Clinica	125
Esami di laboratorio e strumentali	125
Diagnosi differenziale	126
Terapia	126
Test di autovalutazione	126
7.6 Artriti reattive post-uretritico/dissenteriche	127
Definizione	127
Epidemiologia	127
Quadro clinico	127
Manifestazioni articolari	128
Manifestazioni extra-articolari	129
Esami di laboratorio	129
Esami strumentali	129
Anatomia patologica	130
Etiologia e patogenesi	131
Terapia	132
Lecture consigliate	132
Test di autovalutazione	133
7.7 Spondiloartriti sieronegative. Generalità	134
Lecture consigliate	137
Test di autovalutazione	138

7.8 Spondilite anchilosante	139
Definizione	139
Epidemiologia	139
Eziologia e patogenesi	139
Anatomia patologica	139
Quadri clinici	140
Manifestazioni extrascheletriche	141
Diagnosi	142
Indagini laboratoristiche	142
Indagini strumentali	142
Diagnosi differenziale	142
Prognosi	143
Terapia	143
Trattamento fisioterapico	143
Trattamento farmacologico	144
Lecture consigliate	145
Test di autovalutazione	145
 7.9 Artrite psoriasica	 147
Epidemiologia	147
Etiopatogenesi	147
Anatomia patologica	147
Quadro clinico	148
Diagnosi	149
Cenni di terapia	150
Lecture consigliate	151
Test di autovalutazione	152
 7.10 Artriti enteropatiche	 153
Definizione	153
Epidemiologia	153
Etiopatogenesi	154
Diagnosi	155
Cenni di terapia	155
La Sindrome da bypass intestinale	156
Artropatia associata a celiachia	157
Lecture consigliate	157
Test di autovalutazione	158

PARTE III

Capitolo 8

Artrite Reumatoide e Artrite Idiopatica giovanile

8.1 Artrite Reumatoide	161
Definizione ed epidemiologia	161
Quadro clinico	161
Modalità di esordio	163
Obiettività muscolo-scheletriche	164
Manifestazioni para-articolari	166
Manifestazioni extraarticolari	166
Reperti strumentali	169
Diagnosi strumentale di imaging	169
Diagnosi di laboratorio	169
Autoimmunità	169
Patogenesi	170
Cenni di terapia	172
Lettere consigliate	174
Test di autovalutazione	174
8.2 Artrite Idiopatica giovanile	176
Definizione	176
Epidemiologia	176
Clinica	176
Artrite sistemica	176
Poliartrite sieropositiva per il fattore reumatoide	177
Poliartrite sieronegativa per il fattore reumatoide	178
Oligoartrite	179
Artrite correlata all'entesite	180
Artrite psoriasica	180
Eziopatogenesi	181
Diagnosi differenziale	182
Prognosi	182
AIG ed età adulta	182
Cenni di terapia	183
Lettere consigliate	184
Test di autovalutazione	184

PARTE IV

Capitolo 9

Le connettiviti

9.1 Generalità	189
9.2 Il lupus eritematoso sistemico (LES)	190
Definizione	190
Epidemiologia	190
Quadro clinico	190
Manifestazioni costituzionali	191
Manifestazioni mucocutanee	191
Sistema muscoloscheletrico	193
Rene	193
Sistema nervoso	194
Sistema cardiovascolare	196
Apparato respiratorio	197
Apparato gastrointestinale e fegato	197
Occhio	197
Alterazioni ematologiche	198
Altre alterazioni di laboratorio	198
Autoanticorpi	198
Eziopatogenesi	199
Diagnosi	199
Prognosi	200
Cenni di terapia	201
Lecture consigliate	202
Test di autovalutazione	202
9.3 La sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi	204
Introduzione	204
Epidemiologia	204
Criteri classificativi e manifestazioni cliniche	205
Diagnosi di laboratorio	207
Patogenesi	209
Cenni di terapia	210
Profilassi secondaria in pazienti con pregressi eventi trombotici	211
Profilassi delle complicanze ostetriche	211
Profilassi primaria	211
Lecture consigliate	212
Test di autovalutazione	212
9.4 Sclerosi sistemica	214
Definizione	214
Epidemiologia	214

Anatomia patologica	214
Classificazione	215
Quadro clinico	215
Fenomeno di Raynaud	215
Cute	216
Apparato gastroenterico	217
Apparato respiratorio	219
Cuore	220
Rene	221
Articolazioni e tendini	221
Osso	221
Muscoli	222
Altre manifestazioni - Associazioni morbose	222
Indagini di laboratorio	222
Esami strumentali	223
Diagnosi	225
Decorso e prognosi	227
Eziologia	228
Patogenesi	229
Cenni di terapia	230
Lettture consigliate	231
Test di autovalutazione	231
9.5 Polimiosite-Dermatomiosite	233
Definizione ed epidemiologia	233
Eziologia	233
Patogenesi	233
Manifestazioni cliniche	235
Parametri di laboratorio	236
Istologia	237
Esami strumentali	237
Diagnosi	237
Cenni di terapia	238
Letture consigliate	238
Test di autovalutazione	238
9.6 La sindrome di Sjögren	239
Cenni storici	239
Definizione	239
Epidemiologia	239
Istopatologia	239
Quadro clinico	240

Complicanze linfoproliferative	244
Reperti di laboratorio	245
Eziopatogenesi	245
Diagnosi	247
Prognosi	248
Cenni di terapia	248
Lettere consigliate	249
Test di autovalutazione	249
9.7 La connettivite mista (MCTD)	251
Introduzione	251
Epidemiologia	251
Manifestazioni cliniche	251
Anomalie di Laboratorio	253
Eziopatogenesi	253
Prognosi	253
Criteri diagnostici	253
La MCTD è un'entità clinica distinta?	254
Lettere consigliate	254
Test di autovalutazione	255

PARTE V

Capitolo 10

Vasculiti

10.1 Generalità	259
Definizione	259
Classificazione	259
Epidemiologia	259
Quadro clinico	261
Reperti di laboratorio	262
Reperti strumentali	262
Etiologia e Patogenesi	263
Diagnosi	263
Prognosi e cenni di terapia	264
Lettere consigliate	265
Test di autovalutazione	265
10.2 Vasculiti ANCA associate	266
Definizione e classificazione	266
Epidemiologia	266

Quadro clinico	266
Granulomatosi con poliangioite (di Wegener)	269
Micropoliangioite	269
Sindrome di Churg-Strauss	269
Vasculite limitata al rene	269
Vasculite da farmaci ANCA associata	269
Reperti di laboratorio	269
Determinazione degli ANCA	270
Reperti strumentali ed istopatologici	270
Etiologia e patogenesi	271
Diagnosi	272
Cenni di terapia	272
Lecture consigliate	274
Test di autovalutazione	275
 10.3 L'arterite gigantocellulare	276
Epidemiologia	276
Classificazione	276
Quadro clinico	277
Reperti di laboratorio e strumentali	278
Diagnosi e diagnosi differenziale	279
Eziopatogenesi	279
Terapia	280
Lecture consigliate	280
Test di autovalutazione	281
 10.4 Vasculiti dei piccoli vasi	282
Definizione	282
Epidemiologia	282
Patogenesi-istopatologia	283
Approccio diagnostico	283
Forme specifiche di vasculite dei piccoli vasi	285
Vasculite da ipersensibilità	285
Orticaria vasculite	285
Crioglobulinemia mista	285
Porpora di Schönlein-Henoch	287
Lecture consigliate	288
Test di autovalutazione	288
 10.5 La malattia di Behçet	289
Definizione	289
Epidemiologia	289

Quadro clinico	289
Eziologia e patogenesi	293
Diagnosi	294
Cenni di terapia	294
Lettere consigliate	296
Test di autovalutazione	296

PARTE VI

Capitolo 11

Artropatie da deposizione dei cristalli

11.1 Generalità	301
Lettere consigliate	303
Test di autovalutazione	304
11.2 La Gotta	305
Definizione	305
Epidemiologia	305
Metabolismo dell'acido urico	305
Cause di iperuricemia	307
Fattori ambientali	307
Fattori genetici	307
Gotta secondaria ad insufficienza renale	308
Gotta delle emopatie	309
Gotta da farmaci	309
Gotta della glicogenosi	309
Manifestazioni cliniche	309
Gotta acuta	309
<i>Sintomi sistemici</i>	310
<i>Varianti cliniche della gotta acuta</i>	311
<i>Patogenesi dell'attacco gottoso acuto</i>	311
Ruolo patogeno dei microcristalli	311
Insorgenza e amplificazione del processo infiammatorio	311
Risoluzione spontanea del processo infiammatorio	313
Gotta Cronica	313
<i>I depositi tofacei</i>	313
<i>Artropatia uratica</i>	314
<i>Gotta viscerale</i>	314
Esami di laboratorio	315
Esame del liquido sinoviale	315
Segni radiologici	315
Comorbidità	316

Diagnosi	318
Terapia	318
Controllo dell'iperuricemia	319
Trattamento dell'attacco gottoso acuto	321
<i>Farmaci anti-infiammatori non steroidei</i>	321
<i>Colchicina</i>	322
<i>Corticosteroidi</i>	322
<i>Prospettive terapeutiche</i>	322
Profilassi	322
Alimentazione, stile di vita e gotta	323
Lettere consigliate	324
Test di autovalutazione	324
11.3 Malattia da deposizione di cristalli di calcio pirofosfato	325
Epidemiologia	325
Classificazione e quadro clinico	326
Laboratorio e reperti strumentali	327
Etiologia e patogenesi	327
Diagnosi	329
Terapia	329
Lettere consigliate	330
Test di autovalutazione	330
Glossario	330
11.4 Malattia da deposito di cristalli di idrossiapatite	331
Definizione	331
Epidemiologia	331
Eziopatogenesi	331
Quadro clinico	331
Esami di laboratorio	332
Esami strumentali	333
Diagnosi	333
Terapia	333
Lettere consigliate	334
Test di autovalutazione	334
11.5 L'artrosi	335
Definizione	335
Classificazione	335
Epidemiologia	335
Fattori di rischio	337
Anatomia patologica	338
Patogenesi	340
Clinica	343
Laboratorio ed "imaging"	345

Diagnosi	345
Terapia	346
Lecture consigliate	349
Test di autovalutazione	349
11.6 DISH o malattia di Forestier	350
Epidemiologia	350
Eziopatogenesi	350
Clinica	350
Aspetti radiologici ed umorali	351
Terapia	351
Lecture consigliate	351
Test di autovalutazione	352

PARTE VII

Capitolo 12

Reumatismi extra-articolari

12.1 Generalità	355
Forme extra-articolari localizzate	355
Forme extra-articolari generalizzate	356
Test di autovalutazione	356
12.2 Polimialgia reumatica	357
Epidemiologia	357
Quadro clinico	357
Esami di laboratorio	357
Esami strumentali	358
Eziopatogenesi	358
Diagnosi	358
Prognosi	359
Cenni di terapia	359
Sindrome RS3PE	360
Lecture consigliate	360
Test di autovalutazione	360
12.3 Fibromialgia	361
Epidemiologia	361
Eziopatogenesi	361
Quadro clinico e diagnosi	363

Terapia	366
Terapia farmacologica	366
Terapia non farmacologica	366
Lecture consigliate	367
Test di autovalutazione	368
12.4 Reumatismi extra-articolari localizzati	369
Cenni di terapia	372
Lecture consigliate	373
Test di autovalutazione	373
12.5 Sindrome del tunnel carpale	375
Definizione ed epidemiologia	375
Anatomia	375
Fisiopatologia ed eziologia	375
Clinica	376
Diagnosi	377
Diagnosi Differenziale	377
Terapia	378
Lecture consigliate	378
Test di autovalutazione	378
 Capitolo 13	
Principali malattie dell'osso	
 13.1 Osteoporosi	379
Introduzione	379
Fisiopatologia	379
Clinica	380
Fattori di rischio	380
Diagnosi	380
Osteoporosi secondarie	382
Cenni di terapia	383
Lecture consigliate	384
Test di autovalutazione	384
 13.2 Morbo di Paget	385
Definizione	385
Epidemiologia	385
Etiopatogenesi	385
Diagnosi clinica	386
Diagnosi radiologica - scintigrafica	386
Diagnosi bioumorale	386

Cenni di terapia	386
Lettere consigliate	386
Test di autovalutazione	386
13.3 Le osteomalacie	388
Definizione	388
La vitamina D	388
Epidemiologia e clinica dell'ipovitaminosi D	389
Altre forme di osteomalacia non dovute a carenza di vitamina D o ad alterazioni del suo metabolismo	391
Deficit alimentare di calcio	391
Deplezioni di fosfati	391
Disordini tubulari renali	392
Difetti primitivi della mineralizzazione	392
Cenni di terapia	392
Lettere consigliate	393
Test di autovalutazione	393
13.4 Sindrome dolorosa regionale complessa	394
Introduzione	394
Epidemiologia e fattori di rischio	394
Patogenesi	394
Caratteristiche cliniche e diagnosi	395
Terapia	396
Lettere consigliate	396
Test di autovalutazione	396
 Capitolo 14	
Le Malattie Ereditarie del Tessuto Connettivo	
Introduzione	397
Il rischio	397
Sindrome di Marfan	398
Le Sindromi di Ehlers-Danlos	399
Osteogenesis Imperfecta	401
Possibilità terapeutiche nelle Malattie Ereditarie del Tessuto Connettivo	402
Lettere consigliate	402
Test di autovalutazione	402
Risposte ai test di autovalutazione	405
<i>Indice analitico</i>	407

Prefazione

Gli ultimi venti anni hanno assistito ad un netto cambiamento delle caratteristiche e degli obiettivi della pedagogia medica. Partendo da una condizione "professorocentrica" nel cui ambito ciascun docente impartiva lezioni dal contenuto e dalle sfumature proprie dell'attività scientifica e clinica di se stesso, si è lentamente giunti ad una visione "studentecentrica" tesa, nel Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia, alla trasmissione del bagaglio culturale e delle abilità pratiche necessari per la formazione del Medico di Medicina Generale.

La situazione di partenza presentava il pregio di concedere a ciascun docente la possibilità di dare il meglio, permetteva di fare emergere un ridotto numero di studenti eccellenti, che frequentavano queste o quelle aule per scelta e non per obbligo, ma lasciava al proprio destino la grandissima parte degli aspiranti medici, i quali, privi di direttive certe e definite, non riuscivano a focalizzare le conoscenze necessarie alla propria formazione. La condizione attuale supera questi problemi ma presenta ancora un limite. Studenti di Università italiane diverse possono, in questo o in quel campo, acquisire conoscenze di vario livello, essendo alcuni stimolati, sia pure nei limiti del core curriculum, a dirigere la propria attenzione in un settore altri in un altro.

Queste considerazioni hanno indotto UNIREUMA (l'associazione che riunisce tutti coloro che a vario titolo svolgono funzioni di docente di Reumatologia nelle Università) a dare vita al tentativo di uniformare il bagaglio culturale reumatologico degli studenti di qualsivoglia Università.

Il rationale di partenza è stato quello di assegnare a ciascun docente argomenti in cui avesse una comprovata qualificazione scientifica e clinica. La tappa successiva è stata quella di precisare, in ogni capitolo, quanto lo studente non possa non sapere, corredando ogni capitolo con un questionario a risposte multiple teso a testare l'acquisizione dell'argomento trattato.

Consci di non essere stati i primi a ritenere che in un'epoca di crollo dei confini e di mobilità sanitaria (dei medici al di là di quelle dei pazienti) fosse indispensabile delineare in modo uniforme sul territorio nazionale le caratteristiche e i limiti della preparazione del Medico di Medicina Generale, i Reumatologi hanno dato vita a questo volume che vuole rappresentare il primo di una serie tesa ad uniformare la preparazione dello Specialista in Reumatologia così come quella di studenti iscritti ad altri Corsi di Laurea che comprendono la disciplina. Questa esigenza, comune ad altri settori, è resa più cogente per alcune specificità della Reumatologia: nata come Patologia Medica delle malattie articolari, ha visto estendere i propri confini per comprendere malattie e sindromi che interessano altre strutture dell'apparato locomotore (tessuti molli, ossa) accomunate dal sintomo dolore muscoloscheletrico o condizioni che interessano soprattutto organi ed apparati diversi (polmone, cuore, rene, etc) ma comportano più o meno frequentemente un interessamento articolare e possono esordire con un'artropatia. Le diversità pur esistenti nelle vocazioni scientifiche e cliniche delle varie Scuole non possono tradursi in bagagli culturali differenziati fra studenti di sedi diverse.

PARTE

I

Gabriele Valentini

I

Malattie reumatiche. Inquadramento

Gabriele Valentini

In senso lato, sono reumatiche tutte le condizioni morbose caratterizzate, costantemente o con frequenza più o meno elevata, da manifestazioni dolorose a carico dell'apparato locomotore. La Reumatologia è, pertanto, la branca della Medicina Interna che si interessa dello studio, sul piano etiologico, patogenetico, fisiopatologico, diagnostico e terapeutico, delle malattie mediche articolari e muscoloscheletriche. In questa luce, i *Text-book* internazionali di Reumatologia, così come i trattati italiani pubblicati in passato, comprendono capitoli dedicati alle manifestazioni reumatiche di condizioni di pertinenza di altri campi della Medicina Interna quali l'Ematologia, le Malattie del Metabolismo, l'Endocrinologia etc.

La tabella a fine capitolo riporta la classificazione delle malattie reumatiche così come proposta alcuni anni or sono da una Commissione della Società Italiana di Reumatologia, ed elenca la quasi totalità delle condizioni associate a manifestazioni dolorose a carico dell'apparato locomotore fatta eccezione per la Febbre Mediterranea Familiare, non sono riportate le Malattie Autoinfiammatorie la cui definizione è stata successiva.

Questo volume, che è precipuamente rivolto allo Studente del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia, focalizza, comunque, il proprio interesse su quelle patologie di

stretto interesse reumatologico il cui inquadramento è indispensabile per il futuro Medico di Medicina Generale.

Queste condizioni hanno, nel loro complesso, una prevalenza nella popolazione generale superiore a quella delle malattie dell'apparato cardiovascolare e delle neoplasie e rappresentano, rispetto a queste, una causa più frequente di disabilità, costituendo le patologie più comunemente motivo di visita ambulatoriale. Inoltre, la riduzione della aspettativa di vita legata alle connettiviti e alle vasculiti è stata, negli anni recenti, messa in risalto anche nell'artrite reumatoide, che è caratterizzata non solo da un profilo metabolico proaterogeno, peraltro comune ad altre artropatie infiammatorie, ma anche da un significativo aumento della mortalità cardiovascolare.

Queste evidenze danno un sostanziale sostegno alla necessità di una diagnosi precoce e di un trattamento adeguato delle malattie reumatiche. Infatti è stato dimostrato che un intervento reumatologico appropriato in fase iniziale di malattia, riduce la morbilità, mantiene la funzione e prolunga la vita del malato reumatico. È, quindi, importante che il Medico di Medicina Generale sia capace di individuare i pazienti che soffrono di queste condizioni, in particolare delle connettiviti, delle vasculiti e dei reumatismi infiammato-

ri, assicurandone l'invio, il più precoce possibile, al Reumatologo.

La gran parte delle malattie (o più correttamente sindromi) elencate nella tabella, così come di quelle considerate nel presente volume, non hanno ancora vista chiarita e definita la loro etiologia, non sono associate a reperti clinici o laboratoristici specifici in tutti i casi, e, per quanto concerne le artropatie infiammatorie e le malattie sistemiche, possono esordire con quadri incompleti (cosiddette *forme indifferenziate*) e possono presentare aspetti di 2 o più condizioni distinte nello stesso paziente (cosiddette *sindromi di overlap*). Questa realtà rende la necessità di una nomenclatura definita e condivisa, particolarmente sentita in Reumatologia. Al fine di precisare i limiti di molte di queste entità, le Società Scientifiche (in particolare l'*American College of Rheumatology*) hanno promosso studi tesi definire i criteri per la "Classificazione" di varie malattie. Questa accezione del termine classificazione è diversa da quella comunemente utilizzata per denominare un elenco di condizioni accomunate da questa o quella caratteristica; esso indica e definisce la classe entro cui

devono rientrare pazienti arruolati in studi clinici e trova la sua applicazione più propria in ambito scientifico dove è necessario che le casistiche di centri diversi siano comparabili. Questi criteri, pertanto, non sono utili per la diagnosi: utilizzarli a questo fine espone da un lato al rischio di non formulare una diagnosi corretta all'esordio della malattia, quando i criteri non sono per lo più soddisfatti, e dall'altro di porre una diagnosi scorretta potendo i criteri essere registrati in pazienti affetti da altre malattie.

Lettere consigliate

- Fries J et al. Criteria for rheumatic disease: different types for different purposes. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 454.
- Liang MH, Esdaile JM. Impact and cost effectiveness of rheumatologic care. In *Rheumatology* Klippel Eds Second Edition Mosby International London Reumatismo 1998; 1.2.1.
- Marcolongo R et al. Uno sguardo verso il futuro: la nuova classificazione delle malattie reumatiche. *Reumatismo* 1999; 52, 1.
- Valentini G. The European Rheumatologists Curriculum. *Reumatismo* 2010; 62:88-90.
- Le competenze dello specialista in Reumatologia: un documento del Consiglio Europeo di Reumatologia 2010; 62: 131-144.

2 Classificazione delle malattie reumatiche

Gabriele Valentini

ARTRITI PRIMARIE E SPONDILO-ENTESOARTRITI (REUMATISMI INFIAMMATORI ARTICOLARI)

ARTRITI CRONICHE PRIMARIE DELL'ADULTO

Artrite reumatoide e forme correlate

Artrite reumatoide
Sindrome di Felty
Sindrome di Caplan
Nodulosi reumatoide
Malattia di Still dell'adulto
Artrite cronica indifferenziata

Spondiloartriti – entesoartriti dell'adulto

Spondilite anchilosante
Artrite psoriasica*
Spondilo-entesoartriti enteropatiche
–Artrite della colite ulcerosa
–Artrite del morbo di Crohn
Spondilo-entesoartriti reattive
–Sindrome di Reiter
–Altre artriti reattive HLA – B27 correlate
Sindrome SAPHO
Spondilo-entesoartriti indifferenziate

ARTRITI CRONICHE PRIMARIE GIOVANILI

Artriti croniche primarie giovanili
Artrite sistemica (Malattia di Still)

Poliartrite sieropositiva per il fattore reumatoide
Poliartrite sieronegativa per il fattore reumatoide
Oligoartrite cronica dell'infanzia

Spondiloartriti – entesoartriti giovanili

Spondilite anchilosante
Artrite psoriasica*
Spondilo-entesoartriti enteropatiche
–Artrite della colite ulcerosa
–Artrite del morbo di Crohn
Spondilo-entesoartriti indifferenziate

ARTRITI TRANSITORIE O RICORRENTI

Reumatismo palindromico
Idrartro intermittente
Sinovite transitoria dell'anca
Febbre mediterranea familiare

CONNETTIVITI E VASCULITI (MALATTIE REUMATICHE SISTEMICHE)

Lupus eritematoso

Lupus eritematoso sistemico
Lupus associato a deficit congeniti del complemento
Lupus indotto da farmaci
Lupus discoide fisso
Lupus cutaneo subacuto
Lupus neonatale

* solo la spondilartrite psoriasica viene oggi classificata fra le spondilartriti. Gli altri quadri sono considerati a parte come Artrite Psoriasica.

Sindromi sclerodermiche

- Sclerosi sistemica
- Sclerodermia circoscritta
- Morfea
- Sclerodermia lineare
- Fascite diffusa con o senza eosinofilia
- Sindromi sclerodermiche da agenti ambientali e chimici
- Sindrome eosinofilia – mialgia
- Altre forme
- Scleredema
- *Acuto (scleredema di Buschke)
- *Cronico
- Scleromixedema
- Altre sindromi sclerodermiche

Miositi

- Polimiosite/dermatomiosite
- Polimiosite
- Dermatmiosite
- Dermatmiosite (Polimiosite) dell'infanzia
- Dermatmiosite (Polimiosite) associata a neoplasia
- Miosite da corpi inclusi
- Dermatmiosite amiotopatica
- Altre forme di miosite
- Miosite granulomatosa
- Miosite eosinofila
- Miosite focale o nodulare
- Miosite ossificante

Sindrome di Sjögren e forme correlate

- Sindrome di Sjögren primitiva
- Sindrome di Sjögren associata ad altre malattie autoimmuni
- Sindrome secca associata ad altre malattie

Sindromi da sovrapposizione (overlap)

- Sindromi associate a specifici marcatori autoanticorpali
- Connettivite mista
- Polimiosite – Sclerodermia
- Sindrome da anti-sintetasi
- Lupus eritematoso sistemico – Sindrome di Sjögren
- Sindromi non associate a specifici marcatori autoanticorpali
- Sindrome Rhupus (Artrite reumatoide – Lupus eritematoso sistemico)
- Sclerolupus (Sclerosi sistemica – Lupus eritematoso sistemico)

- Sclerosi sistemica – Cirrosi biliare primitiva – Sindrome di Sjögren
- Altre sindromi da sovrapposizione

Connettiviti indifferenziate**Vasculiti sistemiche**

- Primitive
- Arterie di grosso e medio calibro
- * Arterite di Takayasu
- * Arterite gigantocellulare di Horton
- Arterie di medio calibro
- * Poliarterite nodosa
- * Malattia di Kawasaki
- Vasi di medio e piccolo calibro
- * Granulomatosi di Wegener
- * Sindrome di Churg – Strauss
- * Poliangioite microscopica
- Vasi di piccolo calibro
- * Crioglobulinemia mista essenziale
- * Angioite cutanea leucocitoclasica
- * Porpora di Schönlein – Henoch
- * Vasculite orticarioide
- * Porpora ipergammaglobulinemica benigna
- * Eritema elevatum diutinum
- Altre vasculiti
- * Malattia di Behçet
- * Sindrome di Cogan
- * Vasculite linfocitaria benigna
- Vasculiti in overlap o non classificabili
- Secondarie
- A farmaci e tossici
- Ad agenti infettivi e vaccini
- Associate ad altre condizioni
- * Artrite reumatoide
- * Connettiviti
- * Neoplasie
- Pseudovasculiti

Sindrome da anticorpi antifosfolipidi

- Primitiva
- Associata ad altre malattie

Polimialgia reumatica

- Isolata
- Associata ad artrite gigantocellulare di Horton

Eritema nodoso

- Primitivo
- Associato ad altre condizioni

Altre Panniculiti

- Primitiva

- Malattia di Weber – Christian
 - Sindrome di Rothman – Makai
 - Malattia di Vilanova
 - Necrosi del grasso sottocutaneo
- Associate ad altre condizioni

Policondriti

- Policondrite ricorrente
- Policondriti associate ad altre condizioni

ARTRITI DA AGENTI INFETTIVI

Artriti infettive

- Artriti e spondilodisciti batteriche
- Da batteri gram – positivi
- * Artrite stafilococcica
- * Artrite streptococcica
- * Altre
- Da batteri gram – negativi
- * Artrite gonococcica
- * Spondilite brucellare
- * Altre
- Da batteri anaerobi
- Da micobatteri
- * Artrite tubercolare
- ^ Morbo di Pott
- ^ Altre
- Da spirochete
- * Malattia di Lyme
- * Artrite luetica
- Artriti e spondilodisciti da miceti
- Artriti virali
- Artrite rubeolica
- Artrite da parvovirus B19
- Altre
- Artriti parassitarie

Artriti reattive o post-infettive

- Post-faringitiche
- Reumatismo articolare acuto
- Reumatismo fibroso di Jaccoud
- Post-uretritiche
- Post-dissenteriche
- Post-altre infezioni e infestazioni

ARTROPATIE DA MICROCRISTALLI E DISMETABOLICHE

Artropatie microcristalline

- Da urato monosodico
- Gotta primaria
- Gotta acuta
- Gotta cronica
- Gotta tofacea

- Gotta da deficit enzimatici noti
- Gotta secondaria
- Da pirofosfato di calcio diidrato
- Condrococalinosi sporadica
- Condrococalinosi familiare
- Condrococalinosi associata ad altre condizioni
- Da fosfato basico di calcio
- Da cristalli misti
- Da ossalato di calcio
- Da altri cristalli

Artropatie in corso di malattie metaboliche

- Emocromatosi
- Morbo di Gaucher
- Morbo di Wilson
- Iperlipoproteinemia
- Alcaptonuria (Ocronosi)

ARTROSI (OSTEOARTROSI)

Artrosi primaria

- Artrosi localizzata
- Articolazioni interfalangee distali (noduli di Heberden)
- Articolazioni interfalangee prossimali (noduli di Bouchard)
- Rizartrosi del pollice
- Altre
- Artrosi generalizzata
- Artrosi erosiva delle dita

Artrosi secondaria

- A traumatismi
- Ad anomalie di sviluppo
- A turbe biomeccaniche
- Ad alterazioni della struttura ossea
- A malattie metaboliche ed endocrine
- congenite
- acquisite
- A malattie ereditarie del connettivo
- A malattie ematologiche
- Ad artriti

Artrosi endemiche

AFFEZIONI DOLOROSE NON TRAUMATICHE DEL RACHIDE

Lombalgie

- Da cause degenerative
- Discoartrosi (artrosi disco-somatica)
- Artrosi interapofisaria
- Sindromi da compressione o irritazione radicolare
- Lombosciatalgie

- Lombocruralgie
- Stenosi degenerativa del canale lombare
- Iperostosi scheletrica idiopatica diffusa
- Da alterata biomeccanica lombare
- Spondilolistesi
- Sindrome da iperlordosi (sindrome di Bastrup)
- Sindrome trofostatica climaterica
- Da cause muscolari
- Sindromi miofasciali
- Fibromialgia
- Da cause infiammatorie
- Spondilo-entesoartriti
- Spondiliti e spondilodisciti batteriche
- Sacroileiti
- Da cause congenite e malformative
- Vizi di differenziazione (sacralizzazioni, emiscralizzazioni etc.)
- Spondilolisi (con spondilolistesi)
- Schisi vertebrale
- Stenosi congenita del canale lombare
- Da cause scheletriche
- Malattia di Paget
- Fratture osteoporotiche
- Osteite condensante dell'ileo
- Da cause neoplastiche
- Neoplasie scheletriche primitive
- Metastasi ossee
- Malattie emolinfoproliferative
- Tumori midollari
- Tumori retroperitoneali
- Tumori benigni dell'osso
- Da cause viscerali
- Patologie ginecologiche
- Patologie urinarie
- Patologie prostatiche
- Patologie pancreatiche
- Patologie gastroenterologiche
- Aneurisma aorta addominale
- Da cause neurologiche
- Anomalie del sacco durale
- Anomalie delle radici sensitive
- Aracnoiditi
- Neuromi e neurofibromi
- Da cause psichiche
- Stato ansioso
- Sindrome depressiva

Cervicalgie

- Da cause degenerative
- Discoartrosi (artrosi discosomatica)
- Uncoartrosi
- Artrosi interapofisaria

- Iperostosi scheletrica idiopatica diffusa
- Sindromi da compressione o irritazione radicolare
- Sindromi dei nervi occipitali
- Cervico-brachialgie
- Da cause muscolari
- Sindromi miofasciali
- Fibromialgia
- Torcicollo miogeno
- Da cause infiammatorie
- Spondilo-entesoartriti
- Artrite reumatoide
- Artrite cronica giovanile
- Polimialgia reumatica
- Spondiliti e spondilodisciti batteriche
- Da cause scheletriche
- Morbo di Paget
- Da cause neurologiche
- Mielopatia cervicale
- Sindrome dello sbocco toracico
- Da cause neoplastiche
- Neoplasie scheletriche primitive
- Metastasi ossee
- Malattie emolinfoproliferative
- Tumori midollari
- Tumori di testa e collo
- Sindrome di Pancoast
- Tumori benigni dell'osso
- Da cause viscerali
- Patologie esofagee
- Patologie tiroidee
- Patologie cardiovascolari
- Linfoadenopatie
- Da cause psichiche
- Stato ansioso
- Sindrome depressiva

Dorsalgie

- Da cause degenerative
- Discoartrosi (artrosi disco-somatica)
- Artrosi interapofisaria
- Iperostosi scheletrica idiopatica diffusa
- Da cause muscolari
- Fibromialgia
- Sindromi miofasciali
- Da cause scheletriche
- Malattia di Scheuermann
- Malattia di Paget
- Fratture osteoporotiche
- Da alterata biomeccanica dorsale
- Ipercifosi dorsale
- Scoliosi

Da cause infiammatorie
 –Spondilo-entesoartriti
 –Spondiliti e spondilodisciti batteriche
 Da cause neurologiche
 –Nevralgie intercostali
 Da cause viscerali
 –Patologie esofagee e gastroenteriche
 –Patologie epatobiliari e pancreatiche
 –Patologie pleuriche
 –Dissecazione dell'aorta toracica
 –Cardiopatie
 Da cause neoplastiche
 –Neoplasie scheletriche primitive
 –Metastasi osse
 –Tumori midollari
 –Malattie emolinfoproliferative
 –Neoplasie viscerali (pleuro-polmonari, esofagee, pancreatiche etc.)
 Da cause psichiche
 –Stato ansioso
 –Sindrome depressiva

REUMATISMI EXTRA-ARTICOLARI

Reumatismi extra-articolari localizzati

Entesopatie
 –Primitive
 –Associate ad altre condizioni
 Tenosinoviti
 –Essudative
 –Primitive
 –Associate ad altre condizioni
 –Stenosanti
 –Tendinosi e rotture tendinee
 Borsiti
 –Primitive
 –Associate ad altre condizioni
 Aponeurosi, fasciti e capsuliti
 Cisti sinoviali

Sindromi dolorose loco-regionali

Affezioni periarticolari (“periartrite”) della spalla
 Affezioni periarticolari (“periartrite”) dell'anca
 Sindromi miofasciali

Reumatismi extra-articolari generalizzati

Fibromialgia
 –Primitiva
 Associata
 –Ad altre malattie reumatiche
 –Ad altre condizioni

Sindrome della stanchezza cronica
 Polientesopatie
 Iperostosi scheletrica idiopatica diffusa (DISH)
 o Polientesopatia iperostotante dismetabolica
 Polientesopatie secondarie

SINDROMI NEUROLOGICHE, NEUROVASCOLARI E PSICHICHE

Neuropatie da compressione

Radicolari
 Tronculari
 Midollari e della cauda equina

Artropatie neurogene

Artropatia tabetica
 Artropatia siringomielica
 Artropatia diabetica
 Artropatia da insensibilità congenita al dolore

Sindromi neuroalgodistrofiche

Primitive
 Associate ad altre condizioni
 –Traumatismi (Malattia di Sudeck)
 –Immobilizzazione
 –Barbiturici (Reumatismo gardenalico)
 –Altre

Sindromi dello sbocco toracico

Fenomeno di Raynaud

–Primitivo
 –Associato ad altre condizioni

Eritromelalgia

Reumatismi psicogeni

MALATTIE DELL'OSSO

Osteoporosi generalizzate

Primitive
 –Post-menopausale
 –Senile
 –Idiopatica giovanile
 Associate ad altre condizioni

Osteoporosi regionali

Osteoporosi regionale migrante
 Osteoporosi transitoria dell'anca
 Osteoporosi da immobilizzazione e disuso
 Osteoporosi in corso di neuroalgodistrofie

Osteomalacie

Rachitismi ed osteomalacie genetiche

Rachitismi ed osteomalacie carenziali

- Acidosi tubulare renale
- Sindrome di Fanconi
- Osteomalacie paraneoplastiche
- Osteomalacie da farmaci

Osteodistrofie renali

Displasie scheletriche ed osteopatie addensanti

- Osteosclerosi
- Diffusa
- Localizzata
- Displasie fibrose
- Osteocondrodistrofie

Osteopatie genetiche

Malattia ossea di Paget

Osteonecrosi asettiche

- Osteocondriti
- Osteonecrosi asettiche
- Primitive
- Associate ad altre condizioni

Osteomieliti

Osteopatie infiltrative

Osteopatie tossiche

Malattie granulomatoze dell'osso

Tumori benigni e maligni dell'osso

MALATTIE CONGENITE DEL CONNETTIVO

Sindrome di Marfan

Sindrome di Ehlers - Danlos

Osteogenesi imperfetta

Sindromi familiari da ipermobilità articolare benigna

Displasie ossee ed articolari

Condrodistrofie

- Acondroplasia
- Sindrome di Stickler

Cutis laxa

Pseudoxantoma elastico

Epidermolisi bollosa

NEOPLASIE E SINDROMI CORRELATE

Neoplasie articolari e tendinee

- Benigne
- Emangioma sinoviale
- Fibroma articolare
- Fibroxantoma tendineo

-Lipoma articolare

-Mixoma iuxta-articolare

-Sinovioma a cellule giganti

-Sinovite villonodulare pigmentosa

-Osteocondromatosi sinoviale

Maligne

-Primitive

* Angiosarcoma sinoviale

* Sarcoma a cellule chiare dei tendini e delle aponeurosi

* Sarcoma epitelioido

* Sarcoma sinoviale

Metastatiche

Da Emoblastosi

Sindromi correlate a neoplasie e paraneoplastiche

Osteoartropatia ipertrofica

Poliartrite cronica

Policondrite

Poliartrite steatonecrotica

Dermatopolimiositi

Sindromi sclerodermiche

Fascite palmare

Vasculiti

Altre

ALTRE MALATTIE CON POSSIBILI MANIFESTAZIONI REUMATOLOGICHE

Sarcoidosi

Amiloidosi

Cardiopatie cianogene

Malattie dell'apparato digerente

- Malattie croniche infiammatorie dell'intestino
- Morbo di Whipple
- Celiachia
- Epatopatie croniche

Malattie dell'apparato emolinfopoietico

Emoglobinopatie

Emofilia

Malattie da immunodeficienza congenita od acquisita

Malattie linfoproliferative

Mieloma

Mielodisplasie e malattie mieloproliferative

Malattie dell'apparato respiratorio

Neoplasie polmonari

Insufficienza respiratoria cronica

Malattie della cute e delle mucose

Reticolo-istiocitosi multicentrica
Sindrome di Sweet

Malattie endocrino-metaboliche

Iper ed ipotiroidismo
Iper ed ipoparatiroidismo
Diabete
Dislipoproteinemie
Acromegalia

MISCELLANEA

Artrogriposi multipla congenita
Camptodattilia familiare
Coccigodinia
Lipomatosi dolorosa di Dercum
Osteoartropatia ipertrofica primitiva
Sindrome "dell'uomo rigido"
Sindrome di Parsonage e Turner
Sindrome di Tietze

3

Apparato locomotore: struttura e funzioni

Roberto Caporali

Articolazioni

Definizione e classificazione

Le articolazioni sono dispositivi giunzionali che uniscono uno o più segmenti scheletrici in modo da consentire loro una maggiore o minore mobilità. La classificazione delle articolazioni si basa essenzialmente sulla loro struttura anatomica, che a sua volta condiziona il loro grado di mobilità: distinguiamo le sinartrosi, le anfiartrosi e le diartrosi.

SINARTROSI. Sono fisse, non dotate di mobilità; vengono anche definite articolazioni per continuità, per sottolineare come i due capi ossei siano uniti da tessuto connettivo in modo da non creare praticamente soluzione di continuità. In questo ambito si distinguono le *sindesmosi* e le *sincondrosi*. Nel primo caso i due segmenti sono uniti da tessuto fibroso; i capi articolari sono solitamente costituiti da margini ossei di ossa piatte. Un caso particolare è rappresentato dalle ossa craniche nel bambino, che inizialmente sono unite mediante sindesmosi e successivamente, nell'adulto, avviene la calcificazione completa trasformandole in sinostosi. Nelle sincondrosi le ossa sono unite da tessuto cartilagineo; nella maggior parte dei casi le sincondrosi sono caratteristiche delle ossa in accrescimento, e si trasformano in sinostosi

nell'adulto. Le due sincondrosi che permangono tali nell'adulto sono l'articolazione petro-basilare e la prima articolazione sterno costale (le articolazioni tra la seconda e la settima coppia di coste sono invece artrodie). Le articolazioni sacro-iliache sono di tipo misto, essendo in gran parte di tipo cartilagineo ma con una porzione di tipo sinoviale, dotata di una propria membrana sinoviale, nelle parti inferiori dell'articolazione.

ANFIARTROSI. Sono poco mobili: le estremità ossee sono rivestite da cartilagine e sono unite da tessuto fibroso o fibrocartilagineo e da una capsula fibrosa periferica. Esempi sono la sinfisi pubica e l'articolazione discovertebrale.

DIARTROSI. Vengono anche definite articolazioni diartrodiali o sinoviali e sono articolazioni per contiguità: i capi ossei sono rivestiti da cartilagine e sono separati da uno spazio anatomico, talora virtuale, denominato cavo articolare. In genere le diartrosi sono caratterizzate dalla possibilità di compiere ampi movimenti. I capi articolari possono presentare forme diverse e diverso orientamento nello spazio e questo condiziona la stabilità e il grado di mobilità dell'articolazione stessa. In base alla forma le diartrosi vengono ulteriormente suddivise in (**Figura 3.1**):

Artrodie: le superfici articolari sono piatte, a stretto contatto, e scivolano tra di loro

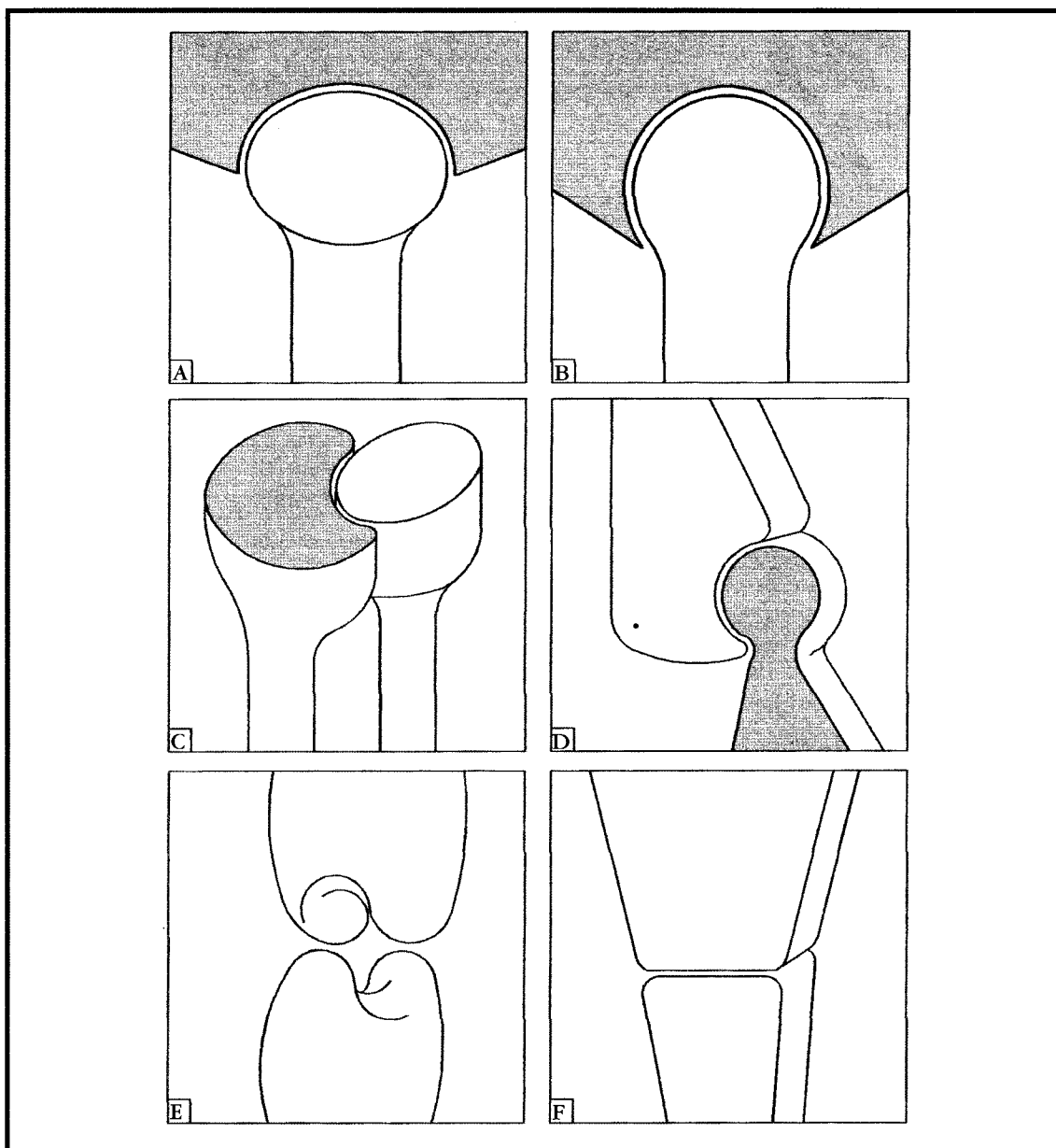


Figura 3.1 – Rappresentazione schematica dei diversi tipi di diartrosi. A: condiloartrosi; B: enartrosi; C: ginglino laterale; D: ginglino angolare (troclea); E: a sella; F: artrodia.

non consentendo movimenti di tipo angolare. Tipiche artrodie sono le articolazioni del carpo (ad eccezione di quelle tra grande osso e scafoide e fra grande osso e semilunare) e quelle del tarso (eccetto quelle tra calcagno e scafoide).

Enartrosi: le superfici articolari hanno forma di segmenti di sfera, rispettivamente piena

e cava. Il segmento distale di queste articolazioni possiede una grande varietà di movimenti (flessione, adduzione, abduzione, rotazione e circumduzione). Esempi tipici sono le articolazioni coxofemorali e le scapolo-omerali.

Condiloartrosi: le superfici articolari hanno una forma di ellisse, rispettivamente una concava ed una convessa (condilo). Permet-

tono ai segmenti scheletrici movimenti angolari, ma solamente nei due piani ortogonali corrispondenti ai due assi principali. Ne sono un esempio le articolazioni temporo-mandibolari.

Articolazioni a sella: una delle superfici articolari è concava in una direzione e convessa in quella ortogonale, mentre la superficie articolare contrapposta presenta le stesse curve ma invertite. I movimenti sono possibili su due piani accompagnati da un grado limitato di rotazione assiale (es articolazione trapezio-metacarpale).

Ginglimi: le due superfici articolari rappresentano rispettivamente un cilindro cavo ed uno pieno. Si distinguono in ginglimo parallelo, in cui l'asse dei cilindri è parallelo all'asse longitudinale delle due ossa, che permettono un movimento rotatorio sul proprio asse (es articolazione atlo-epistrofica) e ginglimo angolare (o troclea) in cui l'asse dei due cilindri è ortogonale all'asse longitudinale delle due ossa, che permette un movimento angolare (es articolazione omero-ulnare).

A proposito delle diartrosi deve essere ricordato che possono essere classificate anche sulla base dell'ampiezza del movimento che consentono ai due segmenti scheletrici (diartrosi ad uno, due o tre gradi di libertà) o sul numero di articolazioni che prendono parte alla articolazione; in quest'ultimo caso si distinguono articolazioni semplici (due superfici articolari riunite da una capsula articolare) e articolazioni composte (più superfici articolari riunite da un'unica capsula articolare).

Struttura anatomica delle diartrosi

La struttura anatomica delle diartrosi è piuttosto complessa (**Figura 3.2**). Di seguito verranno descritte i principali componenti che concorrono all'integrità anatomica ed alla funzione di queste articolazioni.

Capsula articolare e legamenti

I due capi articolari sono uniti da un apparato fibroso formato dalla capsula articola-

re e dai legamenti. La CAPSULA ARTICOLARE è un manicotto fibroso che tiene in contatto i due capi ossei e sui quali si inserisce tenacemente. In genere è robusta e poco estensibile; è costituita essenzialmente da fibre collagene, riunite in fasci, il cui orientamento è determinato in gran parte dal gioco delle forze che agiscono sull'articolazione.

La funzione unitiva esercitata dalla capsula articolare è completata dai LEGAMENTI ARTICOLARI, il cui numero, tipologia e orientamento variano nelle diverse articolazioni. La classificazione anatomica dei legamenti li distingue in periferici, intraarticolari e legamenti a distanza. I *legamenti periferici* sono degli ispessimenti della capsula articolare, sulla cui superficie esterna appaiono incorporati: le loro estremità si saldano al periostio e coincidono solitamente con l'inserzione della stessa capsula articolare. Sono i legamenti più numerosi, e sono presenti nella maggior parte delle articolazioni; esempi classici sono i legamenti collaterale mediale e laterale del ginocchio.

I *legamenti intra-articolari* sono situati all'interno dell'articolazione; sono per solito robusti e di breve decorso. Si inseriscono sulle superfici articolari dei capi ossei e sono rivestiti da un sottile strato di membrana sinoviale; generalmente hanno un aspetto cordoniforme o a benderella. I legamenti crociati anteriore e posteriore del ginocchio ne sono un esempio.

I *legamenti a distanza* congiungono tra loro ossa separate da un intervallo che può anche essere notevole. In alcuni casi i legamenti possono congiungere tra loro diverse ossa (come i legamenti vertebrali comuni anteriore e posteriore).

Le fibre collagene che formano la capsula e i legamenti sono costituite essenzialmente da collagene di tipo I, analogo a quello della cute e del tessuto osseo.

L'apparato capsulo-legamentoso dell'articolazione (insieme di capsula e legamenti) è riccamente innervato e contiene diversi tipi di recettori nervosi che concorrono sia alla

sensibilità propriocettiva che nocicettiva. È il caso di ricordare che non esistono invece recettori di nessun tipo né nella cartilagine articolare, né nella membrana sinoviale: il cosiddetto "dolore articolare" origina esclusivamente dalla capsula e dai legamenti (oltre che dal periostio).

Menischi, cercini, dischi

In alcune diartrosi sono presenti strutture fibro-cartilaginee intraarticolari che hanno lo scopo di migliorare la congruenza dei capi articolari e/o di contribuire alla funzione ammortizzante della cartilagine di rivestimento. Queste strutture sono rappresentate dai menischi, dai cercini e dai dischi. I *menischi* hanno una sezione triangolare; perifericamente sono inseriti sulla capsula articolare e sepimentano lo spazio articolare; sono presenti in diverse articolazioni (ginocchio, temporo-mandibolare, acromio-claveare), hanno lo scopo di migliorare la congruenza dei due capi ossei (Figura 3.2) e concorrono alla funzione ammortizzante della cartilagine articolare. I *cercini* sono strutture fibrocartilaginee che si trovano sul margine della parte concava di al-

cune articolazioni (spalla, ad esempio) e sono anch'essi a sezione triangolare. Sono in grado di aumentare la stabilità articolare attraverso un ampliamento della superficie di contatto tra i capi articolari e creando una maggiore profondità della superficie articolare stessa.

Un accenno al *disco intervertebrale*, struttura anatomica presente nelle articolazioni tra le vertebre. È costituito da tre componenti: il nucleo polposo, l'anello fibroso e i piatti cartilaginei intervertebrali. Il *nucleo polposo* è costituito da una struttura semi-liquida ad elevata viscosità e contiene poche cellule di aspetto condrocitario. L'*anello fibroso* è costituito da lamine cilindriche concentriche, composte da fibre collagene, che si dispongono attorno al nucleo polposo e si inseriscono sulle placche cartilaginee. I *piatti cartilaginei* sono in diretto contatto con l'osso sottocondrale del corpo vertebrale. Il disco vertebrale dell'adulto non è vascolarizzato né innervato.

Tendini, guaine tendinee, borse sinoviali ed entesi

I *tendini* sono strutture cordoniformi o nastriformi, formate da fibre di colla-

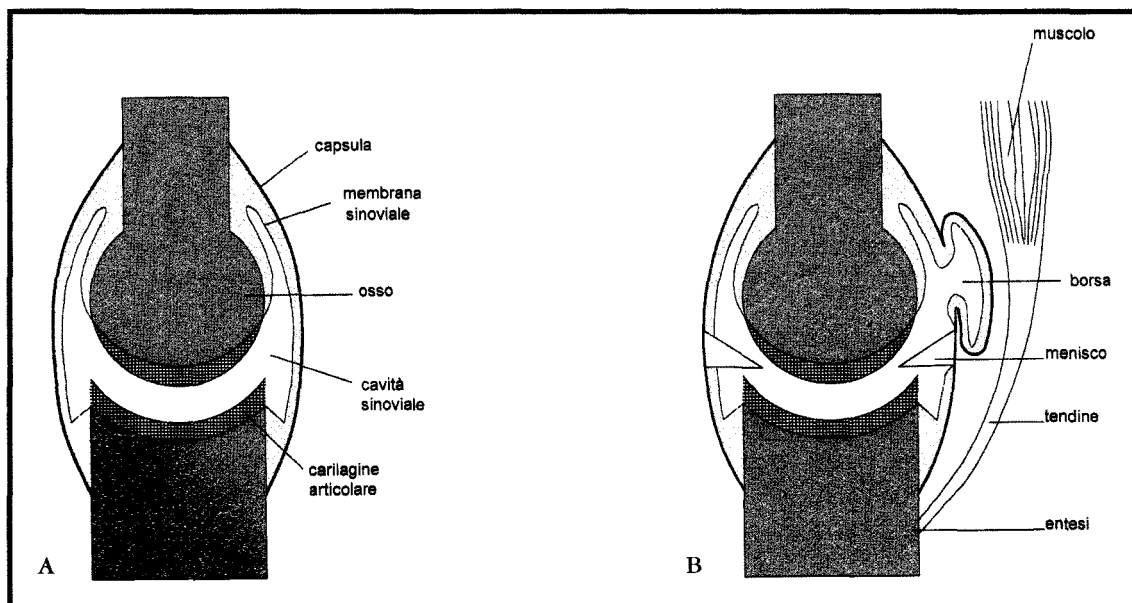


Figura 3.2A-B – Rappresentazione schematica delle strutture anatomiche che compongono un'articolazione diartro-diale.

ne di tipo I. La loro struttura anatomica è simile a quella dei legamenti ma, mentre questi sono responsabili solo di mantenere l'integrità dell'articolazione, i tendini sono direttamente responsabili del movimento, in quanto permettono di trasmettere la forza generata dal ventre muscolare da cui derivano al segmento scheletrico su cui si inseriscono. Particolare attenzione deve essere posta alla struttura anatomica denominata *entesi*, che rappresenta il punto di inserzione del tendine (e dei legamenti) sull'osso. In queste strutture altamente specializzate, le fibre collagene vengono gradualmente rivestite da tessuto fibro-cartilagineo e successivamente, avvicinandosi all'osso, vanno incontro a graduale calcificazione sfumando poi nel tessuto osseo. Le entesi sono vascolarizzate da strutture vascolari provenienti dal periostio.

Visto che spesso i tendini connettono muscoli abbastanza lontani al segmento scheletrico, il loro scorrimento avviene all'interno di guaine (*guaine tendinee*) che impediscono un contatto diretto con le strutture vicine (strutture ossee in particolare) e che facilitano lo scorrimento del tendine stesso. Allo stesso modo i punti di possibile frizione tra tendini, legamenti e strutture ossee sono protetti da formazioni sacciformi, di diverse dimensioni, denominate *borse sinoviali*. Sia le guaine tendinee che le borse sinoviali sono rivestite da membrana sinoviale e contengono un sottile film di liquido sinoviale, che mantiene la lubrificazione delle strutture stesse; in alcuni casi possono essere in comunicazione diretta con il cavo articolare.

Cartilagine articolare

I due capi articolari sono rivestiti da uno strato di *cartilagine ialina*, denominata anche cartilagine di rivestimento o di incrostazione. Le sue peculiari caratteristiche morfo-funzionali le permettono di assolvere ad alcuni compiti essenziali nella biomeccanica dell'articolazione:

- trasmissione e distribuzione omogenea del carico articolare

- mantenimento di una tensione superficiale sufficientemente bassa
- possibilità di diminuire l'attrito durante il movimento
- assorbimento dei micro-traumatismi derivanti dal carico sull'articolazione.

La cartilagine articolare aderisce in modo fermo al tessuto osseo subcondrale ed i suoi margini sfumano con quelli della membrana sinoviale e del periostio. È formata da una parte cellulare, costituita da condrociti, e da una matrice extracellulare. I *condrociti* sono situati in lacune tondeggianti od ovalari; ogni condrocita può essere considerato come un'unità metabolica funzionale della cartilagine, responsabile dell'elaborazione e del mantenimento della matrice circostante. In condizioni fisiologiche il condrocita produce quantità bilanciate di sostanze anaboliche e cataboliche che permettono il mantenimento della struttura della matrice cartilaginea.

Rispetto ad altri tessuti la cartilagine ialina è relativamente povera di elementi cellulari mentre presenta una quota di sostanza fondamentale particolarmente ricca. La matrice cartilaginea è costituita da un intreccio di fibre collagene cui sono intimamente connesse molecole idrofile (proteoglicani essenzialmente). Le fibre collagene sono dotate di una grande capacità tensiva, mentre non sono in grado di sopportare carichi di tipo compressivo. Tale funzione è delegata alla pressione idrostatica assicurata dalle molecole di acqua legate ai proteoglicani che vengono via via trattenute e mobilizzate a seconda del carico. Il proteoglicano prevalente nella cartilagine articolare viene chiamato *aggrecano*, ed è costituito da una proteina centrale cui si lega un elevato numero di molecole di glicosaminoglicani (condroitin-solfato, cheratan-solfato ad esempio). La proteina centrale si lega poi attraverso la sua estremità N-terminale ad una molecola di un glicosaminoglicano extracellulare ad elevato peso molecolare, *l'acido ialuronico*. Ogni singola molecola di acido ialuronico può legare sino a 200 molecole di aggrecano, formando com-

plexi macromolecolari di elevatissimo peso. Tali macroaggregati presentano una fitta rete di cariche negative che permettono loro di legare numerose molecole di acqua.

Osso sottocondrale

Il tessuto osseo è caratterizzato dalla deposizione di cristalli di idrossiapatite in un contesto di matrice extracellulare estremamente bene organizzata. Esso è formato da trabecole che vanno incontro, nel corso della vita, ad un continuo processo di rimodellamento, caratterizzato da riassorbimento (operato da cellule plurinucleate denominate *osteoclasti*) e da neoformazione ossea (grazie all'intervento degli *osteoblasti*). Il corretto bilanciamento tra questi due importanti meccanismi permette il mantenimento di una massa ossea costante ed è controllato fisiologicamente da numerosi fattori (genetici, ormonali, ambientali). Da un punto di vista macroscopico il tessuto osseo scheletrico viene distinto in *compatto* e *trabecolare* (spugnoso).

L'osso sottocondrale è costituito da osso spugnoso, che trapassa gradualmente nella zona di confine con la cartilagine articolare calcificata in forma di una sottile lamina di osso compatto.

Membrana sinoviale

La membrana sinoviale aderisce alla superficie interna della capsula articolare e si riflette ai margini di questa andando poi a tappezzare le superfici ossee articolari sino al bordo della cartilagine articolare, che però non viene rivestita.

È costituita da un rivestimento connettivo dello spessore di 0.5–5 mm e ricopre non solo la superficie interna delle articolazioni diartrodiali, ma anche le guaine tendinee e le borse. Al contrario di altre strutture di rivestimento, non possiede giunzioni intercellulari e manca inoltre di una membrana basale continua. La membrana sinoviale è composta da due principali tipi cellulari che per morfologia, espressione di marcatori superficiali e pattern di sintesi proteica sono

stati definiti cellule simil-macrofagiche (*sinoviociti di tipo A*) e cellule simil-fibroblastiche (*sinoviociti di tipo B*). I macrofagi sinoviali originano dal midollo osseo, ed esprimono marcatori macrofagici quali il CD68, *major histocompatibility complex* (MHC) di classe II, recettori Fc (FcγR), CD14, CD45 (*common leukocyte antigen*) e un'attività esterasica non specifica. I fibroblasti sinoviali originano invece da progenitori mesenchimali ed esprimono *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) e *complement decay accelerating factor* (DAF, CD55). Lo strato più superficiale (*lining*) della membrana sinoviale è costituito da una o due file di cellule, sinoviociti sia simil-macrofagici sia simil-fibroblastici. Il *sublining* è invece tessuto connettivo vascolarizzato in cui si ritrovano sinoviociti simil-fibroblastici e talvolta anche adipociti. Nel connettivo fibroso della capsula articolare si può ritrovare anche una quota di vasi linfatici. I sinoviociti simil-fibroblastici sono responsabili della maggior parte delle funzioni svolte dalla membrana sinoviale, che possono essere schematizzate in meccaniche e di sostegno, di nutrimento per la cartilagine e di sorveglianza immunologica (**Tabella 3.1**). Per lo svolgimento di quest'ultima funzione sono fondamentali le interazioni dei sinoviociti simil-fibroblastici con i simil-macrofagici del cui richiamo sono i principali fautori.

Liquido sinoviale

Il liquido sinoviale è un *ultrafiltrato* del plasma che si forma dalla diffusione attraverso *sublining* e *lining sinoviale*. Normalmente è incolore oppure giallo citrino. Esso contiene una grande quantità di glicosaminoglicani, in particolare acido ialuronico, responsabili della sua caratteristica *viscosità*. Normalmente il liquido sinoviale è un sottile film di rivestimento delle strutture ricoperte da membrana sinoviale. Ha funzione nutritiva per la membrana sinoviale e favorisce la mobilità dell'articolazione diminuendo l'attrito tra i capi ossei. Il liquido articolare contiene costituenti del siero filtrati in diffe-

Tabella 3.1 – Cellule della membrana sinoviale.

Tipo cellulare	Derivazione	Funzioni
Sinoviociti simil-macrofagici (A)	Ematopoietica	Sorveglianza immunologica
Sinoviociti simil-fibroblastici (B)	Mesenchimale	Meccanica (mantenimento dell'impalcatura sinoviale, secrezione di componenti della matrice extracellulare e turnover degli stessi attraverso metalloproteasi della matrice) Nutrizionale (secrezione di fattori nutritivi per la cartilagine) Sorveglianza immunologica

renti concentrazioni (elettroliti, acido urico, glucosio, immunoglobuline e complemento) e una piccola quota di leucociti, che non supera normalmente i 200/ mm³.

Tessuto muscolare scheletrico

Il tessuto muscolare striato fornisce alle articolazioni la possibilità di movimento. Una buona struttura muscolare è inoltre in grado di aumentare la stabilità delle articolazioni stesse. Le fibre muscolari striate, contraendosi, trasmettono la forza al tessuto perimisiale che a sua volta la veicola al segmento scheletrico attraverso il tendine e la sua inserzione sull'osso (entesi). Ciascuna fibra muscolare può sviluppare forza solamente lungo il proprio asse maggiore: esistono una grande varietà di muscoli inseriti su ciascuna articolazione che, in collaborazione tra di loro, permettono il movimento scheletrico. Solitamente il movimento di un segmento scheletrico è legato alla cooperazione di diverse strutture muscolari che contribuiscono al movimento sia contraendosi con attività sinergica (*muscoli agonisti*), sia rilasciandosi (*muscoli antagonisti*). Così, la flessione dell'avambraccio sul braccio è sostanzialmente legata alla contrazione delle fibre del muscolo bicipite coadiuvate dal muscolo brachiale; la loro contrazione tuttavia è coordinata con il rilasciamento del muscolo antagonista (in questo caso il tricipite brachiale). In alcuni segmenti scheletrici il movimento è

possibile solo attraverso l'azione combinata e sinergica di diversi muscoli, ciascuno dei quali da solo non è tuttavia in grado di effettuare il movimento. Basti pensare ai numerosi muscoli che intervengono nel movimento di abduzione della spalla.

Lecture consigliate

- Benjamin M, Ralphs JR. Entheses: the bony attachments of tendons and ligaments. *Ital J Anat Embryol.* 2001;106 (2 Suppl 1): 151-7.
 Simkin PA. The musculoskeletal system. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH eds. *Rheumatology* (third edition). Elsevier, Edinburgh 2003. 57-68.

Test di autovalutazione

- Quale tra le seguenti articolazioni non possiede una membrana sinoviale?
 - enartrosi
 - condiloartrosi
 - artrodie
 - sinartrosi
- Quale tra i seguenti tessuti non possiede terminazioni nervose?
 - cartilagine articolare
 - capsula articolare
 - legamenti
 - periostio

3. Quale tra le seguenti strutture non è situata all'interno dell'articolazione?
- a. menisco
 - b. legamento crociato del ginocchio
 - c. legamento collaterale del ginocchio
 - d. cercine glenoideo
4. Cosa si intende per entesi?
- a. inserzione di tendini e legamenti sull'osso
 - b. punto di contatto tra membrana sinoviale e osso
 - c. articolazione per continuità
 - d. articolazione per contiguità
5. L'articolazione sacroiliaca è
- a. una sincondrosi
 - b. una diartrosi
 - c. una articolazione mista (sincondrosi e diartrosi)
 - d. nessuna delle precedenti

4 Epidemiologia

Marco Amedeo Cimmino

Definizione

L'epidemiologia è lo studio della frequenza delle malattie nella popolazione in rapporto alle diverse caratteristiche dei soggetti ed al loro ambiente. Si può distinguere un'*epidemiologia tradizionale*, che studia la frequenza delle malattie ed i loro fattori di rischio, un'*epidemiologia clinica*, che è il fondamento del ragionamento clinico e la base dei criteri classificativi, ed un'*epidemiologia della sanità pubblica*, che fornisce i mezzi per l'organizzazione del servizio sanitario nazionale. I concetti basilari su cui si basa il ragionamento epidemiologico sono l'*incidenza*, ovverossia il numero di nuovi casi di una determinata malattia per 100.000 abitanti per anno, e la *prevalenza*, o percentuale di pazienti con una determinata malattia nella popolazione generale al momento dello studio.

Epidemiologia del dolore muscolo-scheletrico

Per avere un'idea generale della diffusione delle malattie muscolo-scheletriche può essere considerata la frequenza del dolore articolare aspecifico. Secondo il censimento

dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT), il 15% degli Italiani ha dichiarato di soffrire genericamente di artrosi o artrite. Studi metodologicamente più precisi hanno dimostrato che i soggetti con dolore articolare durato almeno un mese nel corso della vita sono il 27% in Liguria (31,2% tra le donne e 22,1% tra i maschi) ed il 26,7% nelle Marche (31% tra le donne e 21,7% tra i maschi). La frequenza del dolore articolare aspecifico aumenta con l'aumentare dell'età, del peso corporeo e del numero delle comorbidità. Circa un quarto della popolazione italiana, pari a 15 milioni di soggetti, soffre o ha sofferto quindi di algie articolari.

Epidemiologia delle artropatie degenerative

L'artrosi è la più frequente malattia articolare e colpisce in Italia più di 5,5 milioni di persone. La prevalenza dell'artrosi sintomatica di ginocchio è di 5,4% negli adulti con età maggiore di 18 anni, quella dell'artrosi delle mani è di 2%, e quella dell'anca di 1,6%. Se si considera la popolazione ultrasessantacinquenne, la prevalenza di artrosi di ginocchio sale al 30%, quella dell'artrosi delle mani al 15% e quella dell'anca al 7,5%. Oltre alla

correlazione con l'età, l'artrosi si associa al sesso femminile, ad un elevato peso corporeo ed a una storia di traumi articolari.

colpiscono nel nostro paese almeno 1,3 milioni di persone.

Epidemiologia delle artriti

L'artrite reumatoide (AR) è la forma di artrite più studiata anche dal punto di vista epidemiologico. La prevalenza dell'AR in Italia è compresa tra 0,33% e 0,46%, con un rapporto femmine:maschi pari a 3,3. Questa prevalenza è inferiore a quelle comunemente riportate nelle popolazioni di stirpe anglosassone. L'incidenza dell'AR, studiata soprattutto negli USA e nel Regno Unito, è di 34/100.000/anno. Fattori di rischio per l'AR sono risultati il fumo di sigaretta ed una dieta con eccesso di carne rossa e carenza di vitamina C. Le spondiloentesoartriti sieronegative hanno una frequenza elevata, fino ad oggi sottostimata: in Italia, la prevalenza dell'artrite psoriasica in soggetti di età superiore a 18 anni è di 0,42%, quella della spondilite anchilosante di 0,37%, quella dell'artrite reattiva, della spondiloentesoartrite indifferenziata e dell'artrite associata alle malattie infiammatorie intestinali è, per ciascuna, di 0,09%. Le artriti microcristalline sono di più difficile definizione epidemiologica per la loro natura intermittente e per la frequente presenza di forme asintomatiche. Con queste limitazioni, l'artrite gottosa ha una prevalenza di 0,9 e la condrocalcinosi sintomatica di 0,42. Nel complesso, le varie forme di artriti

Epidemiologia delle connettiviti

Le connettiviti sono malattie rare la cui epidemiologia è stata scarsamente studiata in Italia (**Tabella 4.1**) anche per l'obiettiva difficoltà nell'organizzazione degli studi epidemiologici. La scarsità dei casi rende necessaria una popolazione molto numerosa a denominatore e determina una notevole variabilità nei risultati di prevalenza ed incidenza in studi eseguiti in epoche e zone diverse. È molto difficile, in queste condizioni, capire se le differenze sono dovute a errori sistematici o a reali diversità nel tempo e nello spazio.

Epidemiologia dell'osteoporosi

L'osteoporosi, definita in base al risultato della mineralometria ossea computerizzata colpisce il 15% delle donne tra 61 e 65 anni, il 20% delle donne tra 66 e 70 anni ed il 50% di quelle con più di 70 anni. L'incidenza delle fratture di femore nei soggetti ultracinquantenni in Italia è di 80/100.000 per gli uomini e 200/100.000 per le donne, pari ad un numero annuo di circa 90.000 fratture. Le fratture vertebrali sono ancora più frequenti ma il fatto che siano spesso asintomatiche o non diagnosticate ne rende difficile lo

Tabella 4.1 – Incidenza e prevalenza delle connettiviti e vasculiti.

Malattia	Incidenza	Prevalenza
Lupus Eritematoso Sistemico	5,1/100.000	0,07%
Sclerosi sistemica	0,4-2/100.000	0,03-0,3%
Polidermatomiosite	0,7/100.000	0,01%
Sindrome di Sjögren	4/100.000	0,6%
Connettiviti indifferenziate	—	0,14%
Vasculiti sistemiche	0,1-29/100.000*	0,2%

* variabile a seconda del tipo di vasculite (0,1/100.000 Churg Strass; 29/100.000 arterite gigantocellulare).

In breve

- Le malattie reumatiche sono in Italia al secondo posto per frequenza e colpiscono circa 15 milioni di cittadini.
- I fattori di rischio che le facilitano, quali il sovrappeso, il fumo, e l'errata attività fisica, sono comuni ad altre malattie croniche e richiedono un profondo cambiamento dello stile di vita.

studio epidemiologico. L'incidenza di questa, come della maggior parte delle altre malattie reumatiche, è destinata ad aumentare per il costante incremento della durata della vita. L'età avanzata, il sesso femminile, il basso Indice di massa corporea, una dieta povera di calcio e la scarsa attività fisica sono fattori di rischio per l'osteoporosi.

Epidemiologia dei reumatismi extraarticolari

La prevalenza dei reumatismi extraarticolari, esclusa la lombalgia, è di 8,8%, suddivisa tra tendinite della spalla (3,1%), fibromialgia (2,2%), sindrome del tunnel carpale (1,9%), cervicalgie (0,9%) ed epicondiliti (0,7%). La lombalgia è un'esperienza pressoché universale nel mondo industrializzato e l'80% della popolazione ha presentato questo problema almeno una volta nella vita. La lombalgia cronica, che perdura da almeno tre mesi consecutivi, ha una prevalenza di 5,9%.

Lettere consigliate

- Cimmino MA. Epidemiologia delle malattie reumatiche autoimmuni. In *Il laboratorio nelle malattie reumatiche autoimmuni*, a cura di Tozzoli R, Bizzarò N., Villalta D., Tonutti E.
- Cimmino MA, Hazes JM (Editors). *Epidemiology of musculoskeletal conditions*, Best Practice & Research Clinical Rheumatology, volume 16 number 5, 2002.
- Salaffi F, De Angelis R, Grassi W. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 819-28.
- Silman A, Hochberg MC. *Epidemiology of the rheumatic diseases*. Oxford University Press, 2001.

Test di autovalutazione

1. L'artropatia più frequente in assoluto è:
 - a. la gotta
 - b. l'artrite reumatoide
 - c. l'artrite psoriasica
 - d. l'artrosi
 - e. il Lupus Eritematoso Sistemico
2. Quali di questi non è un fattore di rischio per l'artrosi?
 - a. obesità
 - b. traumi
 - c. età avanzata
 - d. sesso femminile
 - e. osteoporosi
3. La connettivite più rara è:
 - a. la polidermatomiosite
 - b. il Lupus Eritematoso Sistemico
 - c. la sclerosi sistemica
 - d. la sindrome di Sjögren
 - e. le vasculiti

5 Meccanismi patogenetici delle malattie reumatiche

5.1 La neuroimmunoendocrinologia delle malattie reumatiche

Maurizio Cutolo

Negli ultimi anni sono stati compiuti enormi progressi nella conoscenza dei meccanismi patogenetici alla base dello sviluppo delle patologie reumatiche infiammatorie e su base immunitaria.

Se, infatti, i meccanismi fisiopatologici essenziali di alcune condizioni immuno/infiammatorie sono almeno parzialmente noti, d'altra parte la loro eziologia permane complessa e multifattoriale e materia di continua ricerca.

Tutte le patologie immuno/infiammatorie sono, ciononostante, accomunate dall'esistenza di una predisposizione genetica (familiarità legata alla trasmissione, solitamente recessiva, di particolari geni) e, di grande

interesse, da modificazioni nell'omeostasi del sistema nervoso centrale e periferico (per esempio a seguito di stress acuto o cronico) cui si collegano alterazioni degli assetti ormonali endocrini. Infine, esiste un andamento circadiano (variazioni nell'arco delle 24 ore) e, più in generale, uno stagionale (o circannuale) della sintomatologia clinica, che derivano da fluttuazioni ritmiche dei rapporti tra i sistemi nervoso, endocrino e la risposta immunitaria e che sono collegati alle variazioni ambientali (**Figura 5.1**).

La comunità scientifica si è recentemente focalizzata sullo studio delle peculiari interazioni che coinvolgono il sistema endocrino in cor-

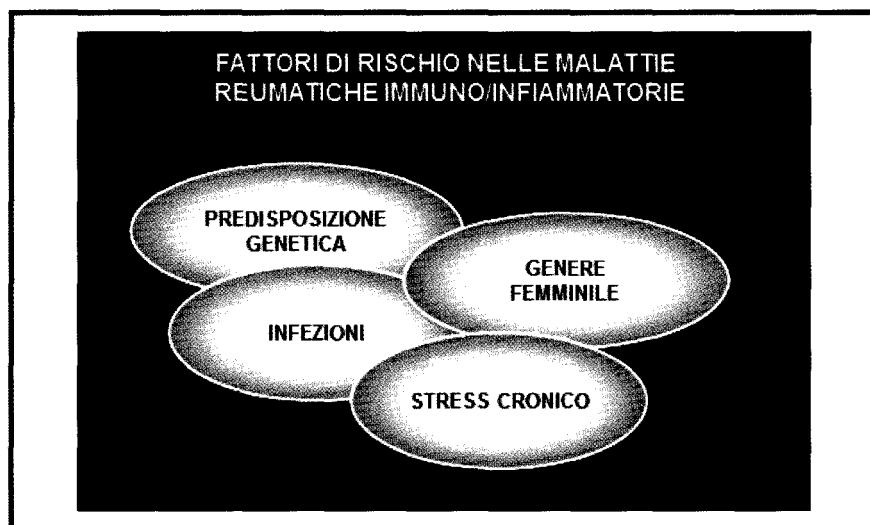


Figura 5.1 – Le patologie reumatiche immuno-infiammatorie sono contraddistinte da un'eziologia multifattoriale.

so di infiammazione sistemica ed, ancor prima, sulle interazioni tra le strutture nervose centrali e periferiche ed il complesso sistema endocrino.

L'insieme di tali conoscenze ha consentito di giungere alla definizione del sistema integrato neuro-endocrino-immunitario (Neuro Endocrine Immune system = NEI), la cui struttura permette di meglio comprendere i complessi meccanismi molecolari che possono essere coinvolti nelle patologie reumatiche immuno/infiammatorie.

Componenti importanti del complesso NEI sono tre assi/sistemi ormonali che appaiono integrati tra loro.

- L'asse ipotalamico-ipofisario-surrenalico (HPA)
- L'asse ipotalamico-ipofisario-gonadico (HPG)
- Il sistema endocrino della vitamina D.

Il sistema NEI include dunque il sistema nervoso centrale (SNC); ipotalamo ed ipofisi con i rispettivi mediatori solubili ormonali; le vie afferenti ed efferenti del sistema nervoso simpatico e parasimpatico; gli organi endocrini *target* periferici (principalmente, la tiroide e le ghiandole surrenaliche e gonadiche) con i relativi ormoni. Ovviamente, il si-

stema immune risente in continuazione degli effetti ormonali che lo modulano con ritmi prevalentemente circadiani.

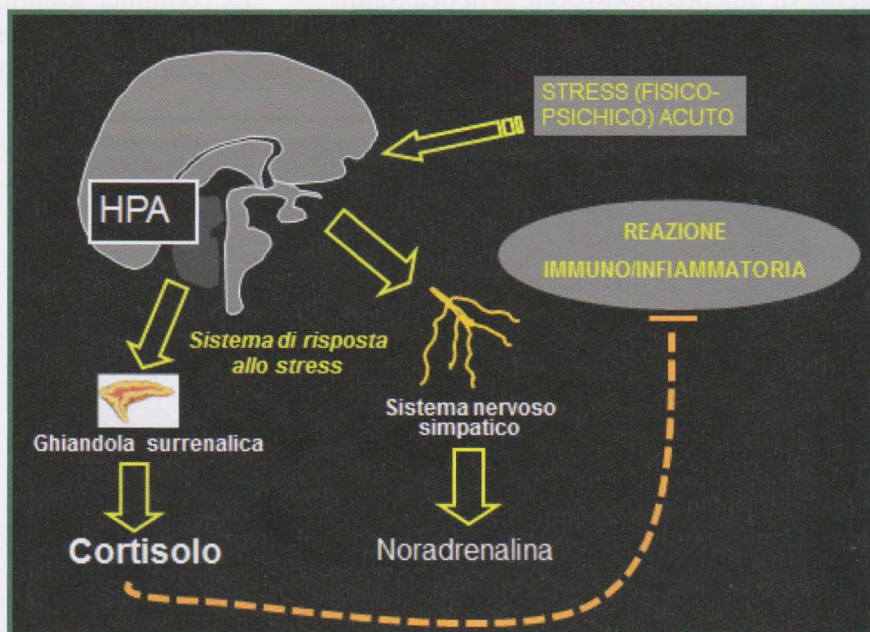
L'asse ipotalamico-ipofisario-surrenalico (HPA)

L'asse ipotalamico-ipofisario-surrenalico (HPA) riveste un ruolo strategico nell'interazione tra sistema neuroendocrino e risposta immunitaria. Elementi effettori dell'HPA sono l'ormone rilasciante la corticotropina (CRH) e l'ormone adrenocorticotropo (ACTH) che modulano la sintesi degli ormoni steroidei surrenalici, in primo luogo il cortisolo, quindi il deidroepiandrosterone - DHEA - e l'androstenedione - ASD.

DHEA e ASD (e progesterone) sono precursori ormonali di origine steroidea (derivati dal colesterolo per azione di vari passaggi enzimatici) che vengono successivamente metabolizzati in ormoni sessuali (androgeni ed estrogeni).

L'attivazione dell'asse HPA può avvenire sia ad opera di uno stimolo esterno, sia di un *trigger* endogeno (infiammatorio, ma anche

Figura 5.2 – L'attivazione dell'asse HPA avviene in seguito all'elaborazione corticale di uno stimolo stressogeno (fisico o psichico). Quando tale stimolazione è acuta e di breve durata, il SNS rilascia noradrenalina, mentre la ghiandola surrenalica produce cortisolo, allo scopo di contrastare la reazione immuno-infiammatoria. (HPA=asse ipotalamico-ipofisario-surrenalico; SNS=sistema nervoso simpatico).



psicogeno) oltre ad una programmazione circadiana fisiologica. In seguito ad una *noxia*, dunque, l'asse HPA si attiva maggiormente (**Figura 5.2**), mentre gli assi HPG e somatotropo sono, in condizioni di cronicità, preferenzialmente inibiti.

Fattori in grado di attivare in modo potente l'asse HPA sono le citochine pro-infiammatorie come interleuchina-6 (IL-6), fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ) ed IL-1 β , che partecipano in modo diretto alla risposta sensitiva afferente.

L'asse HPA, in alternativa, può essere attivato in seguito ad uno stimolo psicologico stressante, che attiva a sua volta la via sensitiva afferente di trasmissione dello stimolo doloroso. Il "sistema di risposta allo stress" è dunque costituito da un preciso innesco della cascata molecolare che implica la sintesi ed il rilascio inizialmente locale (endocrino/intracrinico) e, successivamente, sistemico degli ormoni (termine che deriva dal greco *ὀρμῶ* che significa "mettere in movimento"), con allusione al fatto che gli ormoni hanno un'azione di stimolo sull'organo bersaglio a distanza. I due ormoni dello "stress" sono appunto cortisolo e noradrenalina, caratterizzati entrambi da un'azione antiinfiammatoria.

La stimolazione acuta dell'asse HPA innesca la risposta che Walter Cannon ha per primo definito nel 1932 di "fight or flight": un'attivazione del "sistema di allarme" adrenergico, che consente all'individuo di ottimizzare una reazione di risposta commisurata all'evento minaccioso, il cosiddetto *coping*.

D'altra parte, una stimolazione protratta nel tempo dell'asse HPA, come può comportare un ambiente infiammatorio cronico od uno stimolo stressogeno continuato, induce un effetto profondamente diverso rispetto alla stimolazione acuta: la risposta surrenalica adrenergica risulta infatti progressivamente compromessa e ridotta.

Si può dunque ben comprendere come l'attivazione cronica determinata dallo stimolo infiammatorio a livello del sistema

neuroendocrino possa comportare, nel tempo, un'inadeguata risposta clinica e funzionale dell'asse HPA (insufficienza).

A livello biochimico, vi è dunque per esempio nell'Artrite Reumatoide (AR) (ma non solo), una produzione deficitaria di cortisolo rispetto all'entità dello stimolo infiammatorio come è stato diffusamente provato. Se infatti, in condizioni di normalità, al picco notturno di concentrazione ematica di melatonina (ormone in grado di attivare/amplificare la risposta immuno/infiammatoria) segue un innalzamento dei livelli di cortisolo (**Figura 5.3**), ciò non avviene adeguatamente nei pazienti affetti per esempio da AR.

Date queste premesse, è intuitivo comprendere come la terapia integrativa steroidea a basse dosi, in corso di AR (e non solo), non svolga solo un ruolo sintomatico nel controllo della complessa sintomatologia clinica, ma abbia una precisa funzione curativa di "replacement" della produzione endogena di cortisolo divenuta deficitaria.

Grazie alle conoscenze ottenute sul complesso andamento del network citochinico e cellulare coinvolto nella patogenesi dell'AR, nonché dei suoi mutamenti durante il ciclo sonno/veglia, è stato possibile stabilire quando i pazienti traggono in relazione all'orario di assunzione dei glucocorticoidi una maggiore efficacia sul controllo sintomatologico.

In effetti, recenti dati derivati da uno studio randomizzato controllato in doppio cieco verso placebo, hanno rilevato che i pazienti con AR traggono maggiori benefici, in termini di riduzione della rigidità mattutina e riduzione delle concentrazioni di IL-6 plasmatiche, dalla somministrazione di glucocorticoidi alle 3 del mattino.

Il vantaggio di tale somministrazione circadiana notturna, consiste nel fatto che la necessità del trattamento immunosoppressivo è ottimale in questo orario, rispetto alla normale assunzione mattutina, proprio perchè la risposta immuno/flogistica avviene nelle primissime ore della notte.

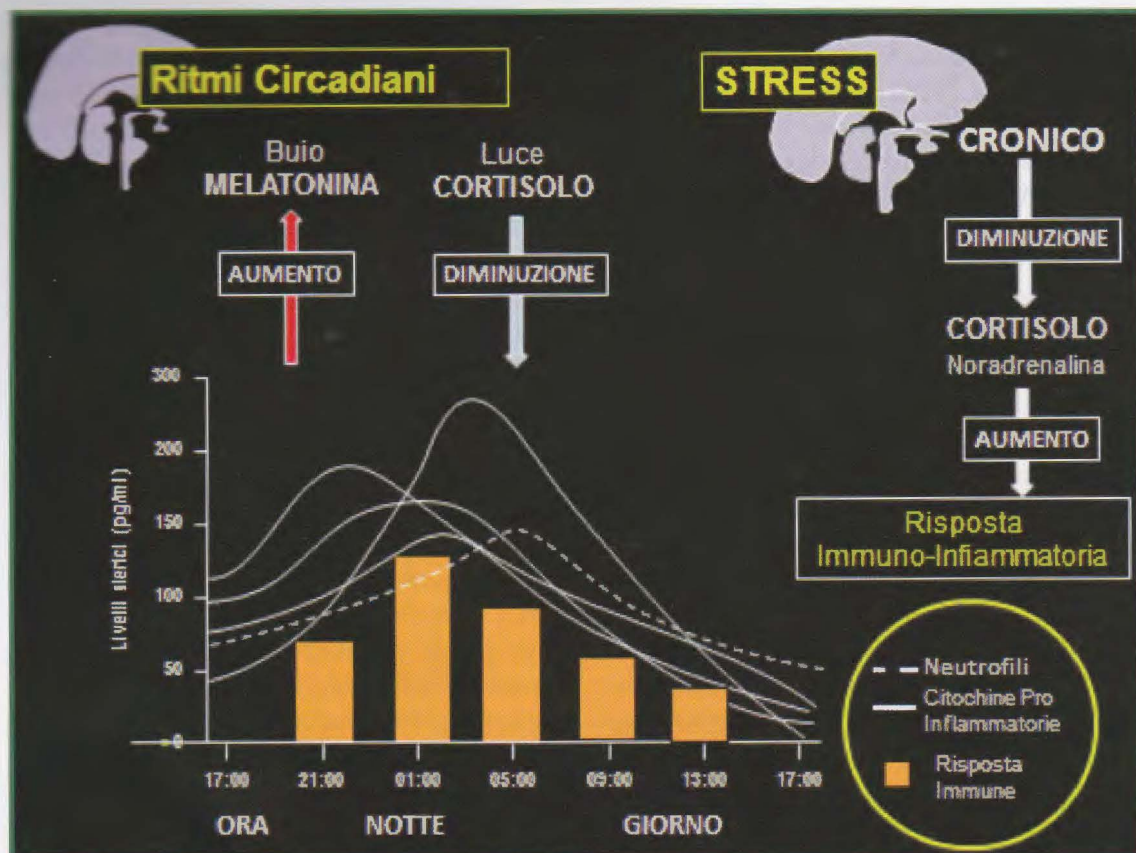


Figura 5.3 – Nei soggetti sani, al picco notturno di melatonina, segue un'amplificazione della risposta immuno/inflammatoria (colonne arancio) e dei livelli di citochine pro-inflammatorie (linee bianche). A tale fenomeno segue il fisiologico innalzamento dei livelli di cortisolo, con conseguente soppressione della risposta immuno-inflammatoria. Questo meccanismo è invece compromesso nei pazienti con artrite reumatoide ed altre malattie infiammatorie croniche con stress cronico e ridotto controllo della risposta immuno/inflammatoria.

In pratica la capacità dell'ormone steroideo esogeno di esercitare un effetto antiinflammatorio/immunosoppressore efficace, è maggiore nella fase iniziale della risposta inflammatoria (prime ore notturne) rispetto alla risposta inflammatoria tardiva (prime ore mattutine), che si caratterizza invece maggiormente per i sintomi clinici (rigidità ed impaccio articolare mattutino) conseguenza dell'inflammazione notturna.

La somministrazione della terapia steroidea a basse dosi ed a lungo termine (azione genomica), perciò, deve tenere conto dell'esistenza di ritmi cellulari circadiani ed agire nel preciso momento in cui l'attività immuno-inflammatoria

può essere meglio contrastata, cioè nelle ore notturne (concetto di cronoterapia, **Figura 5.4**). Ovviamente, tale atteggiamento terapeutico "circadiano" non si applica per la somministrazione di glucocorticoidi ad alte dosi e per brevi periodi (azione non genomica).

L'asse ipotalamico-ipofisario-gonadico (HPG)

L'asse HPG riveste un ruolo essenziale nell'età riproduttiva, epoca in cui gli ormoni gonadici vengono prodotti a ritmo continuo dagli organi sessuali.

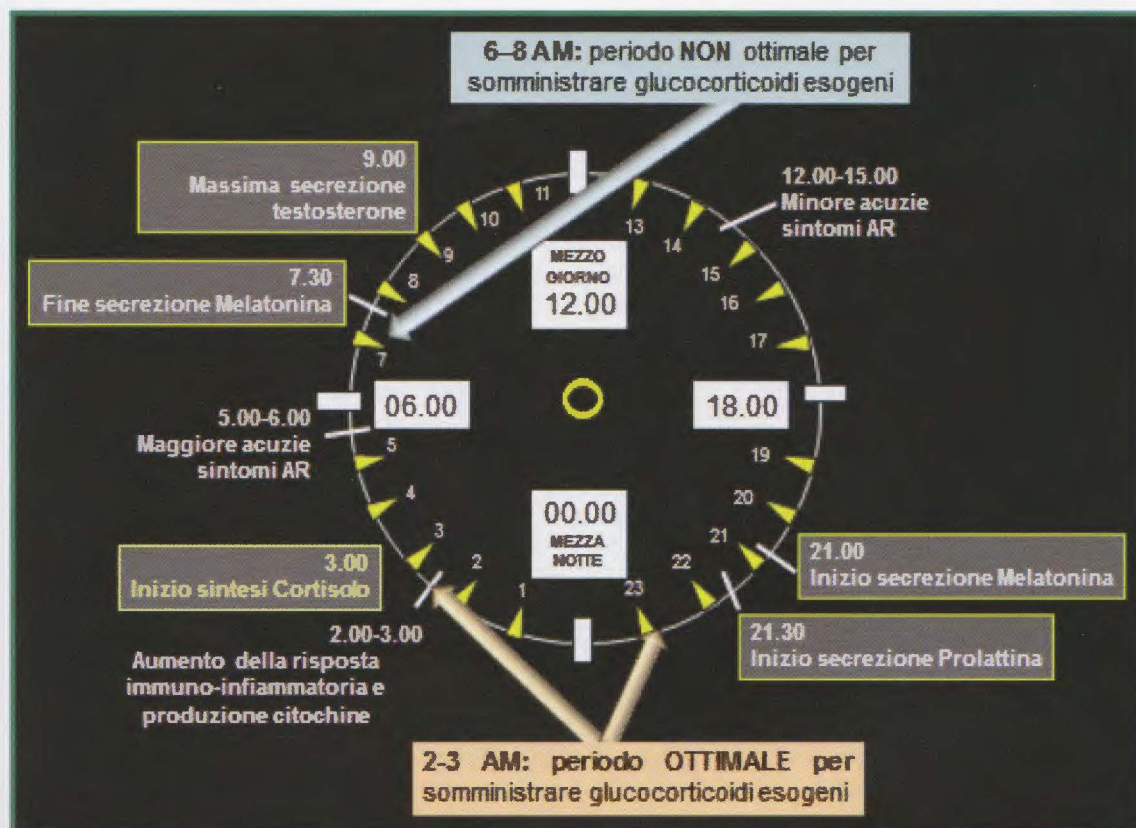


Figura 5.4 – L'effetto di immunosoppressione ottimale si ottiene con la somministrazione di GC esogeni nelle prime ore notturne (tra le 2 e le 3 am), allorché la risposta immuno-infiammatoria e la produzione citochinica sono iniziali e, pertanto, sensibili alla terapia. La somministrazione di GC tradizionale, che avviene al mattino, è meno efficace poiché è tardiva la possibilità di ottimizzazione di intervento sulla reazione biochimica immuno/flogistica GC=glucocorticoidi.

L'andamento altalenante della sintomatologia artrtica per esempio in base ai cicli mestruali, fenomeno ben conosciuto, testimonia questa interazione correlata con la variazione delle concentrazioni plasmatiche di ormoni rispettivamente pro ed antiinfiammatori (estrogeni/progesterone).

Una peculiarità degli ormoni sessuali consiste nel fatto che la loro attività viene esercitata nelle stesse cellule dove avviene la loro conversione da precursori ad ormoni attivi e dove, al termine della loro emivita, vengono degradati e smaltiti dalla cellula stessa (attività intracrina).

In occasione dell'attivazione del sistema NEI, mentre l'asse HPA (sistema di risposta

allo stress) viene stimolato, gli assi HPG e somatotrofo sono preferenzialmente inibiti come precedentemente ricordato. Gli estrogeni esercitano un'azione diversa a seconda delle cellule immunitarie che ne costituiscono il target.

I linfociti B, ad esempio, se esposti ad ambiente estrogenico, come avviene nel corso dell'età riproduttiva nella donna, possono in caso di loro attivazione, subire un ulteriore stimolo proliferativo su base appunto estrogenica ed aumentare l'entità di una risposta immunitaria e quindi anche autoimmunitaria.

I soggetti di sesso maschile non sperimentano, in condizioni normali, un'esposizione

significativa a livelli di estrogeni così elevati come nel caso della donna; inoltre l'azione del testosterone (immunosoppressore ed antiinfiammatorio) controbilancia l'attività della minima quantità di ormoni gonadici femminili presenti anche nel maschio.

La diversa incidenza delle patologie immunitarie nei due sessi (cosiddetto "dimorfismo di genere") può dunque essere proprio in parte giustificata considerando le differenti concentrazioni ormonali gonadiche cui sono sottoposti i diversi sottotipi cellulari immunitari in entrambi i sessi.

Il 17β -estradiolo, importante estrogeno gonadico, può ad alte concentrazioni limitare l'autoimmunità T-mediata, ma senz'altro potenzia anche in concentrazioni fisiologiche quella B-mediata.

La slatentizzazione della patologia immuno/infiammatoria può essere in questo modo dilazionata dal periodo riproduttivo fino all'età post-menopausale, in cui l'influenza del 17β -estradiolo gonadico/plasmatico e del progesterone diminuisce, mentre assumono un ruolo via via più rilevante le concentrazioni ormonali di sintesi periferica (*in situ*).

Infatti, la conversione ormonale che avviene a livello periferico (a livello cellulare) e che è influenzata dall'azione di citochine, ormoni e neurotrasmettitori prodotti localmente, rappresenta una forma differente di metabolismo ormonale (intracrinologico) che permette di ottenere alte concentrazioni per esempio di estrogeni a livello periferico per azione delle aromatasi (sintesi di ormoni estrogeni intracellulari).

L'intracrinologia permette di comprendere meglio la comparsa di malattie autoimmuni ed infiammatorie nel sesso femminile anche in postmenopausa.

L'intracrinologia, infine, spiega la presenza di meccanismi fisiopatologici comuni tra uomo e donna, come nel caso della sinovite reumatoide dove le concentrazioni di metaboliti estrogenici (proinfiammatori) aumenta in maniera simile in entrambi i sessi (azione estrogenizzante periferica delle aromatasi).

Le variazioni della sintomatologia clinica che si osservano in malati affetti da malattie reumatiche quali AR o lupus eritematoso sistemico nel corso di gravidanza, ciclo mestruale o terapia ormonale sostitutiva, rappresentano il migliore esempio dell'importanza del complesso sistema NEI nella patogenesi della malattia.

Il sistema endocrino della vitamina D

Altro sistema endocrino/ormonale di cui è stato recentemente attribuito un ruolo notevole nella attivazione di processi NEI alla base di patologie immuno/infiammatorie che includono il diabete mellito tipo I, la sclerosi multipla, il lupus eritematoso sistemico o l'AR, è il sistema endocrino della vitamina D (o meglio, ormone D = diidrossicolecalciferolo o calcitriolo).

La vitamina D deriva dal colesterolo. La conversione cutanea (produce 80-85% della vitamina D) è determinata dall'azione dei raggi ultravioletti (UV) con lunghezza d'onda compresa tra 290 e 315 nm, che trasformano il 7-diidrossicolesterolo in provitamina D₃. A livello epatico la vitamina D viene convertita in 25-idrossivitamina D (25-OHD) per azione di una 25-idrossilasi. La vitamina 25(OH)D è sottoposta a una nuova idrossilazione nel rene ed in altri tessuti, che determina la sintesi della 1,25-diidrossi-vitamina D ($1,25\text{-OH}_2\text{D}$), l'ormone finale che regola, tra le altre funzioni, il metabolismo del calcio a livello intestinale, renale e osseo. Oltre ai ben noti effetti sul metabolismo osseo, la vitamina D esplica numerose funzioni extra-scheletriche (**Figura 5.5**). Infatti, una caratteristica fondamentale intracrinologica della vitamina D (ormone D- $1,25\text{-OH}_2\text{D}$) è la sua sintesi intracellulare anche a livello delle cellule del sistema immunitario a partire dai suoi precursori plasmatici.

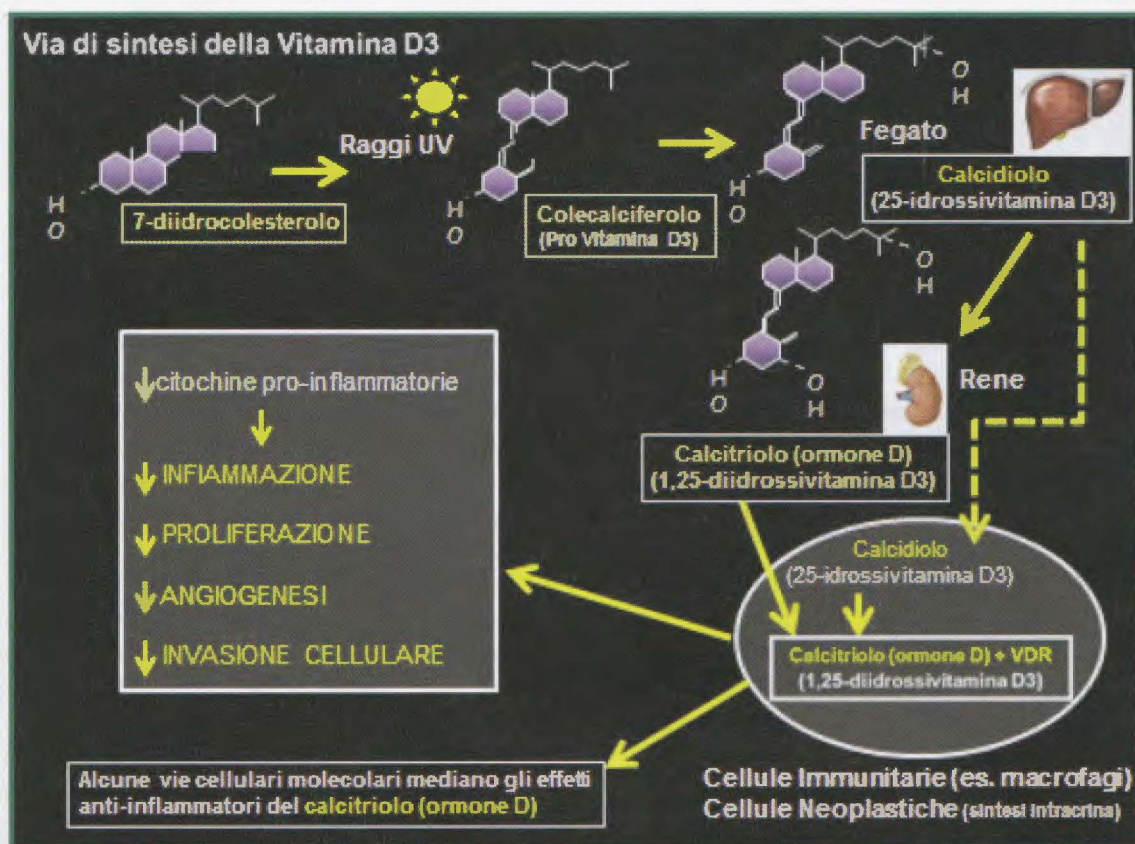


Figura 5.5 – I raggi ultravioletti (UV) convertono a livello cutaneo il 7-diidrocolesterolo in provitamina, che viene convertita dal fegato in 25-idrossivitamina D (25-OHD) e, dopo un'ulteriore idrossilazione in 1,25-diidrossi-vitamina D (1,25-OH₂D) nel rene o a livello direttamente intracellulare, attraverso i recettori VDR (vitamin D receptor) esercita una funzione immunomodulatrice ed antiinfiammatoria.

Conseguentemente, il complesso sistema endocrino legato alla vitamina D gioca un importante ruolo immunomodulatore, e le variazioni circannuali dei suoi livelli possono concorrere alla patogenesi delle malattie reumatiche ed infettive, oltreché neoplastiche.

L'attività immunomodulatrice ed anti-infiammatoria esercitata dall'ormone D è di grande impatto nei pazienti con AR, al punto che la supplementazione con analoghi del diidrossicolecalciferolo è oggi proposta nella gestione di questa e delle altre patologie immuno-mediate sopra descritte.

È stato infatti largamente dimostrato come, nel vasto gruppo di pazienti con AR, la patologia risulti più aggressiva ed

invalidante nei soggetti con concentrazioni plasmatiche ormonali deficitarie; parallelamente, la malattia risulta più diffusa ed attiva alle basse altitudini, dove i raggi solari arrivano sul terreno ad angolature tangenziali e la prevalenza di ipovitaminosi D è maggiore. Ovviamente anche le alte latitudini (vedi paesi degli emisferi nordici a scarsa esposizione ai raggi UV) presentano gli stessi rischi legati alla carenza di sintesi della vitamina D (**Figura 5.6**).

L'andamento dei sintomi infiammatori ed artrici, per la stessa ragione, presenta un andamento ciclico circannuale, oltre che circadiano, come abbiamo detto a proposito dell'asse HPA.

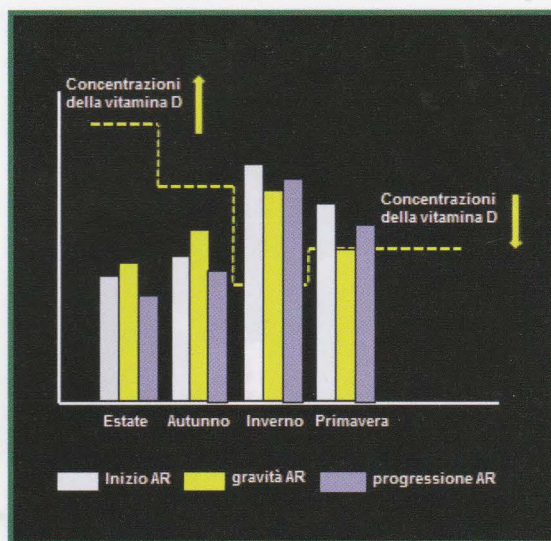


Figura 5.6 – Incidenza, attività di malattia e progressione dell'AR in relazione alle concentrazioni plasmatiche di vitamina D nelle diverse stagioni dell'anno.

Le cellule del sistema immunitario, come accennato, sono in grado di sintetizzare per via intracrina l'ormone D a seconda delle necessità di esigenze intracellulari e tissutali. Nonostante il ruolo modulatore sull'attività di malattia svolto dalla vitamina D nell'AR sia oramai noto, tale ormone riveste anche un ruolo chiave nel mantenimento dell'omeostasi delle cellule B: la correzione di livelli vitaminici deficitari risulta infatti estremamente utile nel trattamento di condizioni autoimmunitarie B-mediate, come il lupus eritematoso sistemico e, più in generale, le connettiviti autoimmuni.

Il sistema endocrino della vitamina D, per concludere, si sta complessivamente rivelando un importante partner del sistema NEI nella patogenesi delle patologie autoimmunitarie e merita, come tale, una peculiare attenzione.

Conclusioni

L'alterazione del sistema neuroendocrino determina una disfunzione della risposta im-

mune che si traduce in un maggiore rischio per l'insorgenza di malattie reumatiche di natura immuno/infiammatoria. Inoltre, i complessi ritmi biologici del sistema NEI allargato condizionano anche la conseguente sintomatologia clinica ed in particolare i suoi ritmi.

La conoscenza delle interazioni tra funzioni del sistema NEI e la dinamica della sintomatologia e clinica della patologia reumatologica, sta permettendo infine di ottimizzarne anche il suo trattamento farmacologico.

Lettere consigliate

Straub RH and Cutolo M. Neuroendocrine immunology in rheumatic diseases. The "EULAR Compendium on Rheumatic Diseases" (BMJ 2009 & 2012 editions, chapt. 50).

Cutolo M. Arthritis accompanying endocrine and metabolic disorders. The "Kelley's Textbook of Rheumatology" (Saunders 2012, chapt. 121).

Cutolo M and Straub RH. Effects of the neuroendocrine system on development and function of the immune system. The "Rheumatology Textbook" by Marc C. Hochberg, AJ Silman, J Smolen, ME Weinblatt and MH Weisman (Elsevier 5th edition 2013, chapt. 24).

Cutolo M. Chronobiology and the treatment of rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology* 2012;24:312-8.

Cutolo M, Sulli A, Straub RH. Estrogen metabolism and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2012;11:A460-4.

Cutolo M, Buttgerit F, Straub RH. Regulation of glucocorticoids by the central nervous system. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(5 S68):S-19-22.

Pincus T, Bijlsma JW, Braun J, Buttgerit F, Cutolo M. Low-dose glucocorticoids in rheumatic diseases: introduction. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(5 S68):S-2-4.

Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2011;11:84-7.

Cutolo M. Further emergent evidence for the vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic disease risk and prognosis. *Ann Rheum Dis* 2013.

5.2 Il processo infiammatorio

Roberto Perricone

La risposta infiammatoria

La prima linea di difesa dell'organismo al danno tissutale è la risposta infiammatoria, un processo biologico complesso che coinvolge componenti cellulari e mediatori solubili e si esprime clinicamente con **eritema, calore, tumefazione, dolore e functio lesa**, tipici segni clinici osservabili nelle malattie reumatiche ad impronta infiammatoria. Lo scopo della risposta infiammatoria è di confinare e rimuovere lo stimolo perturbante e di riparare completamente il danno tissutale.

Pochi minuti dopo l'insulto tissutale i mastociti liberano amine vasoattive, qua-

li serotonina e istamina, che mediano la **vasodilatazione** locale. Inizialmente solo gli elettroliti e le piccole molecole, quindi anche le molecole più grandi, come l'albumina e il fibrinogeno, passano attraverso la membrana capillare e contribuiscono alla formazione dell'**essudato**. L'endotelio si attiva ed esprime **molecole di adesione** che promuovono l'aderenza dei leucociti e la loro migrazione nel tessuto infiammato (**Tabella 5.1**). I macrofagi arrivati nel tessuto lesionato liberano citochine infiammatorie, come l'IL-1, il TNF- α e le chemochine. La migrazione delle cellule nei tessuti, detta **diapedesi**, è diretta dalla

Tabella 5.1 – Principali molecole d'adesione coinvolte nel processo infiammatorio.

Molecole d'adesione		Espressione	Funzione	Ligando
Selectine	L-selectina	Leucociti	-Adesione leucocitaria iniziale	Carboidrati sialilati CD34 GlyCAM-1
	E-selectina	Cellule endoteliali		
	P-selectina	Cellule endoteliali Piastrine		
Integrine	$\beta 1$ integrine	Leucociti	- Adesione stabile/arresto dei leucociti - Diapedesi -Interazione con diverse CAM della superfamiglia delle Ig	Laminina, collagene, fibronectina, f. di von Willebrand, vitronectina, VCAM-1, ICAM-1/2/3
	$\alpha 4\beta 1$ integrine			
	$\beta 2$ integrine			
	$\beta 3$ integrine			
Super-famiglia delle Immuno-globuline (Ig SF)	ICAM-1 ICAM-2 ICAM-3 VCAM-1 PECAM-1 CD2	Cellule endoteliali, leucociti, cellule dendritiche, piastrine, cellule midollari, timociti	- Adesione dei leucociti all'endotelio attivato - Diapedesi -Adesione dei linfociti ai macrofagi e alle cellule dendritiche	Integrine LFA-1 CR3 PECAM-1 Altre Ig SF

CAM, cellular adhesion molecule; GlyCAM-1, glycosylation-dependent cell adhesion molecule-1; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1; ICAM, inter-cellular adhesion molecule-1; PECAM-1, platelet endothelial cell adhesion molecule-1; LFA-1, lymphocyte function-associated antigen 1; CR3, Complement receptor 3

presenza di un gradiente di sostanze chemiotattiche nel sito dell'infiammazione. Le cellule, arrivate nei tessuti, attuano la **fagocitosi**. Tale processo inizia con il legame del patogeno ai recettori di membrana del fagocita, a cui fa seguito l'internalizzazione del microrganismo all'interno di vescicole, dette fagosomi. All'interno della cellula il fagosoma si fonde con i lisosomi, con liberazione del loro contenuto, digestione e conseguente eliminazione del patogeno.

Nell'**infiammazione acuta** le principali cellule chiamate in causa sono i neutrofili e i macrofagi. Se lo stimolo perturbante viene rimosso con successo si ha la risoluzione della risposta infiammatoria e il completo ripristino dell'omeostasi tissutale.

Il persistere della noxa patogena, o una reazione spropositata dell'organismo alla noxa in questione, si traducono invece nella **cronicizzazione del processo infiammatorio**. Tipicamente l'infiltrato cellulare è costituito, in questo caso, da cellule mononucleate (macrofagi, linfociti, plasmacellule). Prendono avvio inoltre l'angiogenesi e la fibrosi tissutale (Tabella 5.2). L'instaurarsi dell'infiammazione cronica contraddistingue le malattie autoimmuni sistemiche, come l'artrite reumatoide (AR) e il lupus eritematoso sistemico

(LES). Per molto tempo è stato attribuito un ruolo prevalente all'immunità acquisita nella fisiopatologia di queste malattie, ma più di recente l'attenzione si sta spostando sul ruolo dell'immunità innata. Ne è una prova il fatto che le cellule mononucleate di pazienti affetti da LES hanno un'aumentata espressione di interferon di tipo I, tipico mediatore della risposta innata. I diversi elementi della risposta innata rappresentano interessanti bersagli da un punto di vista terapeutico. Si pensi ad esempio agli agenti biologici anti-TNF α , molecola ampiamente implicata nella risposta innata.

L'Immunità Innata

La funzione del sistema immunitario è tradizionalmente divisa in innata e adattativa. L'**immunità innata** rappresenta una risposta rapida e stereotipata ad un grande numero di stimoli. È formata da barriere fisiche, chimiche e biologiche, da cellule e da molecole solubili, presenti costitutivamente in tutti gli individui. I più importanti meccanismi attraverso cui opera l'immunità innata sono la fagocitosi, il rilascio di mediatori dell'infiammazione, l'attivazione del sistema

Tabella 5.2 – Caratteristiche dell'infiammazione acuta e cronica.

	Infiammazione acuta	Infiammazione cronica
Agenti causali	microrganismi radiazioni ionizzanti agenti chimici traumi meccanici	persistenza dello stimolo infiammatorio, fenomeni autoimmuni
Cellule coinvolte	neutrofili, monociti, macrofagi, mastcellule	macrofagi, linfociti fibroblasti
Mediatori solubili	amine vasoattive citochine eicosanoidi chemochine specie reattive dell'ossigeno	INF- γ citochine fattori di crescita
Durata	pochi giorni	mesi o anni
Evoluzione	restitutio ad integrum cronicizzazione	distruzione tissutale fibrosi

complementare e la sintesi di proteine di fase acuta, di citochine e chemochine. Tali meccanismi si attivano in risposta al riconoscimento di strutture molecolari ubiquitarie nei microrganismi, in particolare a livello della superficie esterna (come il lipopolisaccaride, il peptidoglicano, gli acidi lipoteicoici). Non sono identiche tra specie differenti, tuttavia presentano delle porzioni altamente conservate tra i patogeni di una stessa classe (ad esempio la porzione lipidica A dell'LPS rappresenta un pattern molecolare conservato in tutti i Gram-negativi). Tali molecole vengono indicate come **“pattern molecolari associati ai patogeni”** (**pathogen-associated molecular patterns o PAMPs**) e sono in grado di attivare la risposta immune innata attraverso l'interazione con differenti recettori cellulari, conosciuti come **“recettori di riconoscimento di pattern”** (**pattern recognition receptors o PRRs**).

I PAMPs non sono presenti nelle cellule dell'ospite e ciò permette la distinzione tra

self e non-self; svolgono peraltro funzioni essenziali per la sopravvivenza delle specie microbiche, tanto che una mutazione a loro carico sarebbe letale o altamente lesiva per la specie.

Tra i PRRs conosciuti, i meglio caratterizzati sono i **Toll-like receptors (TLRs)**, così denominati per l'omologia con le proteine Toll della drosophila. Si tratta di recettori trans-membrana che riconoscono molecole batteriche o acidi nucleici virali; sono situati sulla superficie cellulare o all'interno della cellula, a livello degli endosomi. I TLRs elicitano la risposta infiammatoria e antimicrobica. L'attivazione dei TLRs si traduce nell'attivazione di fattori di trascrizione nucleare (uno tra tutti il fattore di trascrizione NF- κ B) che regolano l'espressione di geni coinvolti nel processo infiammatorio, tra cui i geni che codificano per le citochine pro-infiammatorie, come IL-1, TNF- α e IL-6 (**Figura 5.7**). Si osserva inoltre un'aumentata espressione di membrana di molecole co-

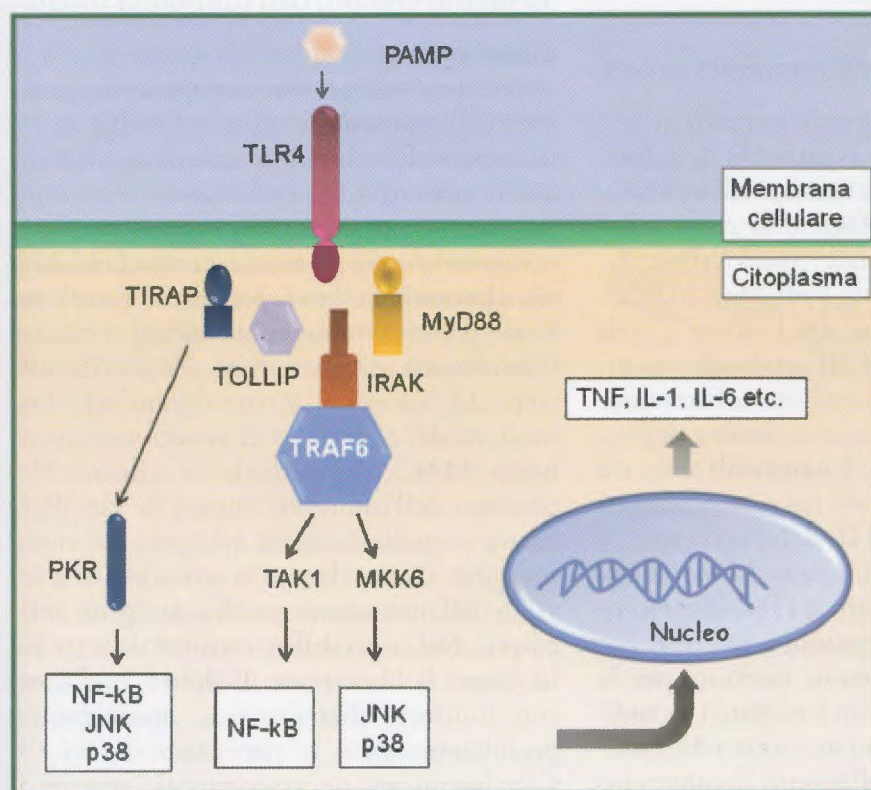


Figura 5.7 – TLRs e trasduzione del segnale. Il riconoscimento del PAMP da parte del TLR (in questo caso di tipo 4), grazie al contributo di molecole adattatrici ed effettrici a cui il recettore è accoppiato, si traduce nell'attivazione di diversi sistemi enzimatici citoplasmatici e di fattori di trascrizione nucleare, (come il NF- κ B). Tra gli effetti biologici prodotti si osserva un'aumentata espressione dei geni che codificano per le citochine infiammatorie.

stimolatorie, con conseguente innesco della risposta immune adattativa.

In aggiunta ai recettori transmembrana sono stati identificati recettori intracellulari citosolici, anch'essi importanti nel riconoscimento di patogeni: i **NOD (nucleotide binding and oligomerization domain)-like receptors (NLRs)** e i **RIG-I (retinoid acid-inducible gene I)-like receptors (RLRs)**. Alterazioni nel funzionamento di entrambi questi sistemi recettoriali extra- e intra-cellulari (TLRs, NLRs, RLRs) possono innescare una sproporzionata risposta infiammatoria. Osservazioni preliminari hanno già mostrato mutazioni a carico di geni che codificano per i PRRs o una loro aumentata espressione in diverse patologie infiammatorie e questo potrebbe mettere in luce nuovi bersagli terapeutici. Ad esempio studi su modelli animali hanno evidenziato un possibile coinvolgimento del TLR 7 nella patogenesi del LES. Nella sinoviale di pazienti affetti da AR si è osservata un'aumentata espressione di diversi TLRs.

Mediatori cellulari dell'immunità innata

Le principali cellule dell'immunità innata sono i **macrofagi**, i **neutrofili**, le **cellule dendritiche** e le **cellule natural killer (NK)**.

Il ruolo dei **macrofagi** nella risposta infiammatoria è molteplice: sono cellule fagocitiche e presentano l'antigene (APCs), potenziano l'attivazione dei linfociti T e B attraverso l'espressione di molecole co-stimolatorie, rilasciano citochine infiammatorie. Producono inoltre specie reattive dell'ossigeno e ossido nitrico. I **neutrofili** sono tra le prime cellule a migrare nei tessuti, attratti da chemochine, come l'IL-8. La loro capacità fagocitica è elicitata dal legame dei vari recettori presenti sulla superficie (Toll-like receptors, recettori per le opsonine, recettori per frazioni del complemento, recettori per la porzione Fc delle Ig) con i rispettivi ligandi. Una volta attivati vanno incontro a degranulazione, rilasciando nel tessuto il contenuto

dei granuli primari o azzurofilo (mieloperossidasi, defensine, elastasi, catepsina G), secondari (lattoferrina) e terziari (catepsine e gelatinasi). Le **cellule dendritiche** possono essere considerate come un ponte tra immunità innata e adattativa. Dopo aver catturato l'antigene si attivano e migrano attraverso i vasi linfatici fino agli organi linfoidi, dove processano e presentano l'antigene ai linfociti T.

Le **cellule NK** causano la citolisi di cellule infettate e di cellule tumorali. La citolisi mediata dalle NK avviene grazie all'azione di perforine, enzimi che creano dei pori nella membrana delle cellule, portando alla morte cellulare per apoptosi. Posseggono recettori inibitori e stimolatori e il loro stato di attivazione dipende dal bilancio dei segnali che arrivano attraverso i due tipi di recettori. Anche **mastcellule**, **eosinofili** e **basofili** partecipano alla risposta innata, attraverso la liberazione di mediatori solubili.

Mediatori solubili dell'immunità innata

Complemento

Il complemento è un componente essenziale dell'immunità innata, ma svolge anche importanti funzioni di modulazione della risposta adattativa.

Comprende più di 30 proteine e può essere attivato attraverso tre vie: la **via classica**, la **via alternativa** e la **via lectinica**. Tutte e tre le vie presentano un meccanismo a cascata (l'attivazione di un fattore porta all'attivazione del successivo) e convergono nella formazione del complesso di attacco alla membrana (**MAC**), che media la lisi cellulare. Nel contesto dell'immunità innata la via alternativa e quella lectinica svolgono un ruolo maggiore (la via classica si attiva infatti a seguito dell'interazione specifica antigene-anticorpo). Nel corso dell'attivazione delle tre vie ha luogo la liberazione di diversi mediatori con funzione chemiotattica, opsonizzante, proinfiammatoria. In particolare il C2a e il C4a hanno azione vasopermeabilizzante; il

C3a, il C4a e il C5a attivano le mastcellule ed i neutrofili; i frammenti C3b e C4b operano come opsonine, facilitando il meccanismo della fagocitosi attraverso il legame con il recettore CR1 sulla superficie delle cellule fagocitiche. La regolazione del sistema complementare avviene attraverso mediatori solubili e proteine di membrana ed è finemente bilanciata affinché non si produca un effetto lesivo complemento-mediato sulle cellule dell'ospite.

Altri mediatori solubili

Oltre alle frazioni del complemento la risposta infiammatoria prevede il contributo di molti altri mediatori, alcuni di origine cellulare, altri di origine plasmatica. In base alla loro struttura possono essere classificati come **amine vasoattive** (istamina e serotonina), **peptidi vasoattivi** (bradichinina), mediatori di origine lipidica **derivati dall'acido arachidonico** (leucotrieni, prostaglandine, trombossani), **chemochine** (ad esempio l'IL-8), **citochine infiammatorie** (TNF- α , IL-6, IL-1, IFN).

I metaboliti dell'acido arachidonico, in particolare, svolgono diverse funzioni biologiche. Quando l'acido arachidonico è metabolizzato attraverso la via della lipossigenasi si ottengono i **leucotrieni** (LTC₄, LTD₄, LTE₄) che causano contrazione della muscolatura liscia. Le **prostaglandine** e i **trombossani** si producono, invece, per azione della ciclossigenasi; le prime mediano la vasodilatazione, l'aumento della permeabilità vasale e la che-

miotassi dei neutrofili; i secondi causano vasocostrizione e aggregazione piastrinica.

Reazione di fase acuta

Si tratta della reazione dell'organismo all'infiammazione sistemica, e consiste nell'innescare di nuovi meccanismi omeostatici, col fine di incrementare le capacità difensive e adattative dell'ospite. Si esprime con l'incremento della concentrazione di alcune proteine plasmatiche (Proteina C Reattiva, α 1-antitripsina, α 1-glicoproteina acida, aptoglobina, ceruloplasmina, proteina amiloide sierica A, fibrinogeno) dovuta ad un'aumentata sintesi a livello epatico, a sua volta stimolata dall'azione di citochine proinfiammatorie come IL-1, IL-6 e TNF- α , IFN- γ .

Lettere consigliate

- Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000;343:338-44.
- Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature* 2007;449:819-26.
- Szekanecz Z, Koch AE. Vascular involvement in rheumatic diseases: 'vascular rheumatology'. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:224.
- Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010;140:805-20.
- Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med*. 2001;344:1058-66.
- Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med*. 2001;344:1140-4.

5.3 Le immunoreazioni patogene

Federico Perosa

Introduzione

Per immunoreazione patogena (IRP) si intende una qualsiasi reazione immunologica abnorme, apparentemente spontanea ovvero innescata da antigeni endogeni (o esogeni), che comporti danno tissutale mediato da elementi dell'immunità adattativa (linfociti T, linfociti B e/o i loro corrispondenti anticorpi). Nell'ambito delle malattie autoimmuni (MA) di pertinenza reumatologica (MAPR), tale risposta può essere ricondotta ad una perdita di controllo della tolleranza immunitaria verso un ipotetico antigene autologo (*antigene self*). Tuttavia, alla luce delle più recenti acquisizioni relative al ruolo dell'immunità innata in alcune MA, in un'accezione più ampia del termine si dovrebbe intendere per IRP qualsiasi risposta abnorme del sistema immune, anche quando questa sia mediata prevalentemente o esclusivamente dall'immunità innata, a prescindere quindi dal riconoscimento specifico di un antigene *self*. Tale reazione, definita *auto-infiammatoria*, sembra rappresentare il meccanismo patogenetico principale responsabile di manifestazioni cliniche di alcune MAPR, quale l'artrite cronica giovanile ad esordio sistemico e alcune vasculiti (per esempio, la malattia di Behçet).

Poiché un capitolo a parte è dedicato all'immunità innata, in questa sede saranno trattate esclusivamente le IRP mediate dagli elementi cellulari e/o umorali dell'immunità adattativa.

Immunità adattativa

A differenza dell'immunità naturale (innata), la risposta immune adattativa è filogeneticamente più evoluta, è antigene-specifica, conserva la memoria immunologica, subentra all'immunità innata come seconda linea di difesa ed è più efficace e specifica nel controllare e neutralizzare qualsiasi aggressione da parte di agenti esogeni.

Fisiologicamente i livelli di attività della risposta immune ritornano alla normalità con l'eliminazione dello stimolo. Per contro, la persistenza di uno stato di attivazione crea i presupposti per lo sviluppo di IRP. Tale evenienza può verificarsi per uno stimolo esogeno che non è neutralizzato dalla risposta immune (per esempio, in corso di endocarditi batteriche, infezioni da *Streptococcus viridans* con conseguente glomerulonefrite, infezioni da virus C o B dell'epatite associate a vasculite), ovvero qualora lo stimolo derivi da antigeni endogeni verso cui il sistema immune non sia più tollerante. La *perdita di tolleranza* è, infatti, uno degli eventi principali alla base di IRP che mediano il danno nelle MA, ivi comprese le MAPR.

Suddivisione delle IRP

Le IRP possono essere tradizionalmente ricondotte a 4 tipi elementari, sono definite "di ipersensibilità" e sono state descritte da Gells e Coombs negli anni '60. Le reazioni di I tipo si sviluppano quasi sempre in un contesto di patologia allergica e sono mediate dalle IgE;

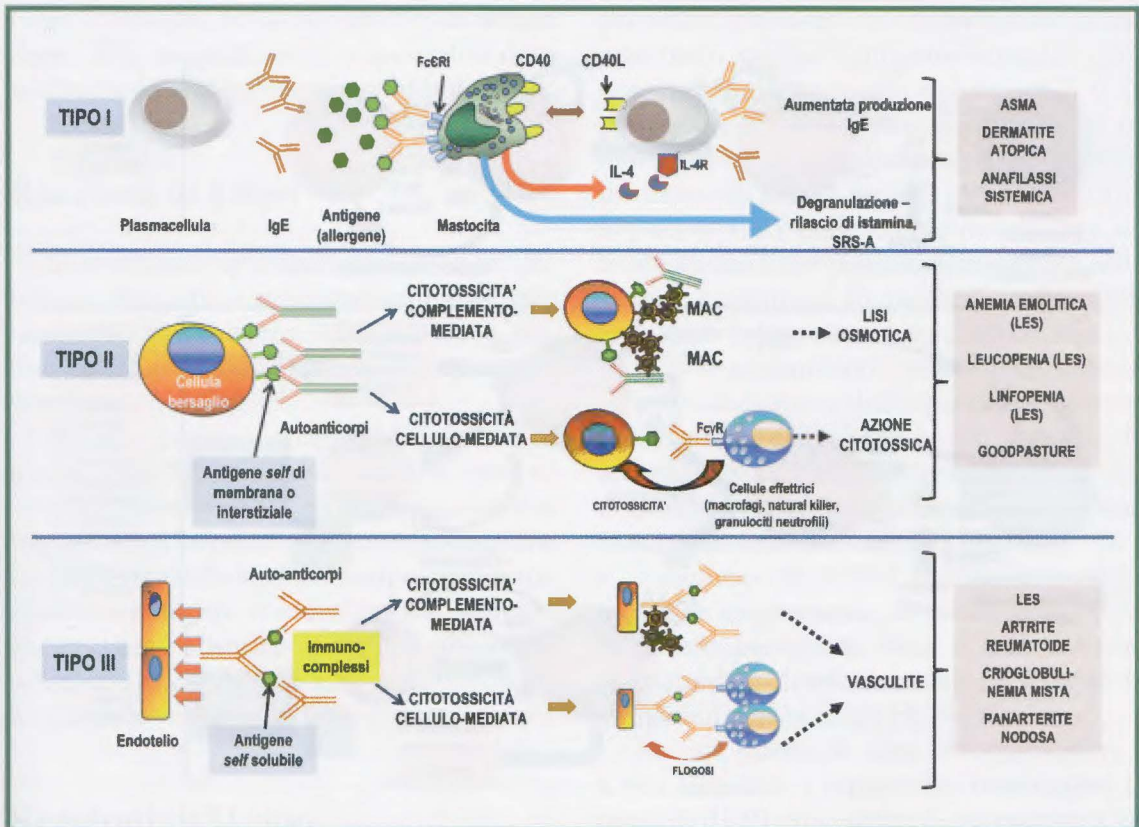


Figura 5.8 – Rappresentazione schematica delle immunoreazioni patologiche di tipo I, II e III, mediate da anticorpi. *Pannello superiore:* l'anticorpo (IgE) è diretto contro un antigene solubile (allergene). Quando le IgE sono ancorate mediante la loro regione Fc al recettore corrispondente presente sui granulociti basofili o sui mastociti, si verifica un rapido rilascio di mediatori da parte delle suddette cellule, quali istamina, serotonina, "slow-reacting substance of anaphylaxis" (SRS-A), responsabili delle manifestazioni cliniche delle malattie allergiche e spesso dell'iper-eosinofilia. *Pannello intermedio:* l'anticorpo è diretto contro un antigene di membrana o tissutale. Il danno a carico della cellula o del tessuto sensibilizzato è mediato dalle proprietà effettrici dell'anticorpo ed in particolare dalle proprietà della sua regione Fc che: 1) lega il complemento attivandolo, con formazione del complesso finale C5-C9 della cascata complementare (*membrane attack complex*: MAC), che genera grossi pori sulla membrana cellulare con morte della cellula per lisi osmotica; 2) impegna i recettori specifici per la regione Fc delle Ig (*Fc receptor*: FcR) espressi sulla membrana di fagociti quali macrofagi e neutrofili, nonché di cellule *natural killer* (cellule NK) e cellule presentanti l'antigene (*antigen-presenting cells*: APC), con reclutamento di tali elementi cellulari (chemiotassi) e conseguente aggressione delle cellule bersaglio sensibilizzate. *Pannello inferiore:* l'anticorpo è diretto contro un antigene solubile con la formazione di immunocomplessi circolanti (ICC). In certe situazioni patologiche gli ICC si accumulano e possono depositarsi in qualsiasi distretto dell'organismo (sedi preferenziali sono i vasi, il derma, le articolazioni ed il tessuto interstiziale). Il danno che ne consegue si può ricondurre agli stessi meccanismi enunciati per le reazioni di II tipo e cioè l'attivazione del complemento e la chemiotassi.

quelle di II e III tipo sono mediate da auto-anticorpi che nel primo caso riconoscono un antigene di membrana o tissutale, nel secondo riconoscono antigeni solubili (**Figura 5.8**). Quelle di IV tipo sono mediate da linfociti T (**Figura 5.9**) e sono denominate anche di

ipersensibilità ritardata poiché si manifestano da 48-72 ore (per la formazione dell'infiltrato) sino a diversi giorni (organizzazione dell'infiltrato in granuloma). Tali tempi sono decisamente più lunghi di quelli richiesti per il completamento di una IRP di tipo I (immediata),

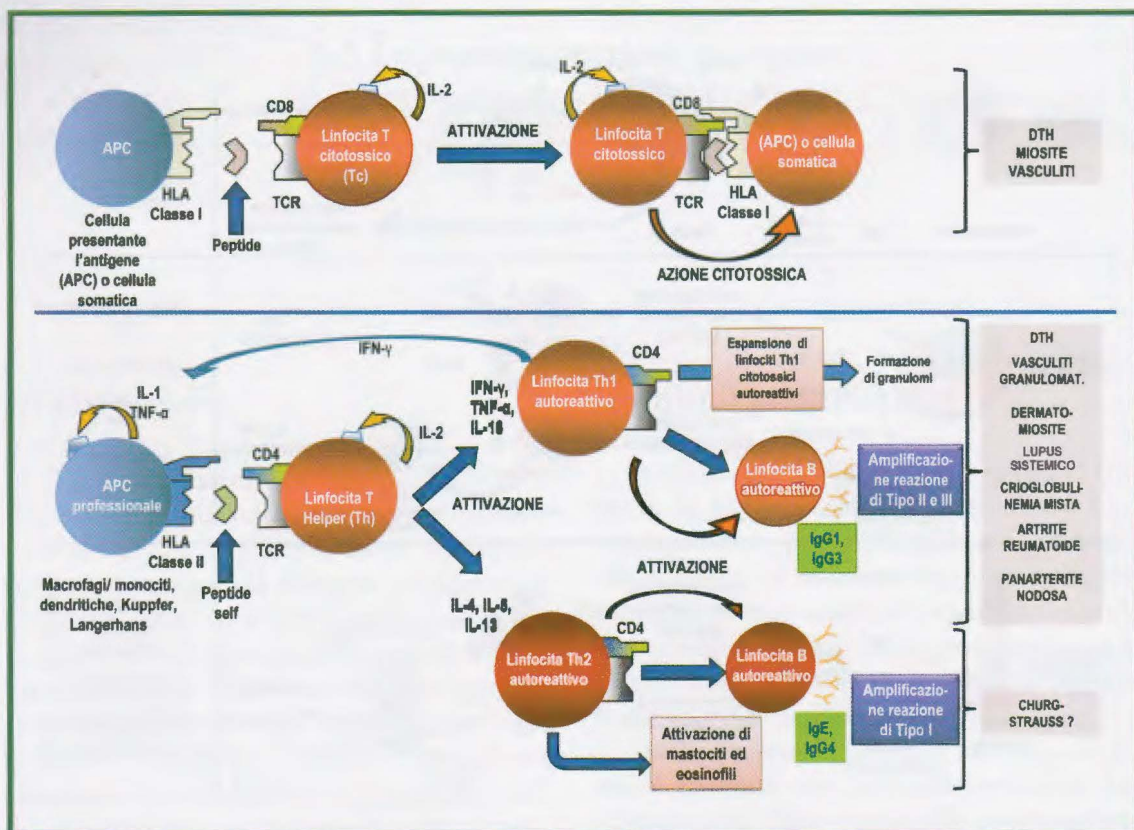


Figura 5.9 – Rappresentazione schematica delle immunoreazioni patologiche di tipo IV, mediate da linfociti T, e loro interdipendenza con quelle mediate da anticorpi. I linfociti T sono attivati da peptidi derivanti dall'antigene "processato" in associazione agli antigeni di istocompatibilità (HLA) di classe I e II. Nel primo caso (pannello superiore), si attivano linfociti CD8+ che hanno quasi sempre effetto citotossico nei confronti della cellula-bersaglio; nel secondo (pannello inferiore), si attivano i linfociti T CD4+ con due possibili profili funzionali condizionati dal *milieu* citochinico del momento: A) IFN-γ, TNF-α, IL-18 polarizzano i linfociti in senso Th1. Tali linfociti hanno azione citotossica, favoriscono la formazione di reazioni granulomatoze e stimolano i linfociti B promuovendo la produzione di IgG (IgG1 e IgG3) fissanti il complemento (risposta IgG T-dipendente) (interdipendenza con reazione di tipo II o III); B) IL-5, IL-4/13 polarizzano i linfociti in senso Th2, che stimolano i linfociti B alla produzione di IgE e IgG4, promuovono l'attivazione dei mastociti e basofili ed una risposta eosinofila. È verosimile che vi sia una interdipendenza di tale reazione con quella di tipo I e che insieme giochino un ruolo, per esempio nella vasculite di Churg-Strauss. **DTH**: reazione di ipersensibilità ritardata, *Delayed Type Hypersensitivity reaction*; **TCR**: recettore dei linfociti T, *T Cell Receptor*.

ovvero di II e III (alcune ore). Per quanto le conoscenze immunologiche dell'epoca fossero limitate, la suddivisione delle IRP conserva ancor oggi una sua utilità didattica e ad essa ci atterremo qui di seguito. Le IRP sono state tuttavia riviste alla luce dell'identificazione di nuovi sottogruppi funzionali di linfociti T e sulla base dell'accertata interdipendenza di tali reazioni nella genesi del danno tissutale nelle MAPR (**Figura 5.9**).

Un altro limite è la mancata inclusione di reazioni patologiche indotte da anticorpi che, pur in assenza di attivazione delle loro proprietà effettrici, inibiscono (o stimolano) recettori verso cui sono diretti. Ne sono esempio gli anticorpi anti-recettori del TSH o dell'acetilcolina, responsabili rispettivamente del morbo di Graves e della miastenia gravis. Con analogo meccanismo patogenetico opererebbero autoanticorpi contro proteine sie-

riche (coinvolte nella regolazione di alcune tappe della coagulazione), responsabili della sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi.

Reazioni di I tipo

Si verificano tipicamente in corso di patologie allergiche e sono sostenute dall'interazione di un antigene (allergene) con immunoglobuline IgE (**Figura 5.8**, pannello superiore).

Sebbene tali reazioni siano di interesse limitato nelle MAPR, non possiamo non ricordare che alcune vasculiti si sviluppano in soggetti con diatesi allergica o in pazienti che riferiscano già da qualche tempo manifestazioni asmatiche. È indubbio, ad esempio, che la diatesi allergica di un individuo rappresenta una condizione essenziale per lo sviluppo della vasculite di Churg-Strauss.

Reazioni di II tipo

In questo caso, l'anticorpo è diretto contro un antigene di membrana o tissutale. Il danno a carico della cellula o del tessuto sensibilizzato è mediato dalle proprietà effettrici dell'anticorpo (**Figura 5.8**, pannello intermedio).

Patologie autoimmuni prevalentemente mediate da IRP di tipo II sono le reazioni trasfusionali, l'anemia emolitica del neonato e l'anemia emolitica iatrogena, mentre sono esempio di MA la sindrome di Goodpasture nonché la porpora trombocitopenica di Werlhoff e le anemie emolitiche autoimmuni sia idiopatiche che nel contesto di un lupus eritematoso sistemico (LES). Anche la leucolinfocitopenia nel LES è verosimilmente mediata da questo tipo di reazione.

Reazioni di III tipo

Sono classicamente mediate da immunocomplessi circolanti (ICC) (**Figura 5.8**,

pannello inferiore). Si differenziano dalle precedenti poiché l'antigene-bersaglio riconosciuto dagli anticorpi è solubile. Gli ICC si formano costantemente in condizioni fisiologiche e vengono prontamente eliminati attraverso il loro legame con il recettore Fcγ-R1 o CR1 delle cellule del sistema reticolo-endoteliale prevalentemente in sede epatica e splenica. In particolari situazioni nelle quali la loro rimozione risulti inefficace, gli ICC si accumulano e possono depositarsi in qualsiasi distretto dell'organismo, anche se le sedi preferenziali sono i vasi, il derma, le articolazioni ed il tessuto interstiziale. A volte gli ICC aderiscono alla superficie cellulare, simulando una reazione di II tipo.

I prototipi di MAPR in cui sia stato dimostrato chiaramente il ruolo degli ICC nella loro patogenesi sono il LES, l'artrite reumatoide e alcune vasculiti, tra le quali la crioglobulinemia mista HCV-correlata.

Da un punto di vista fisiopatologico e a fini didattici, i fattori che favoriscono le reazioni di III tipo sono da ricondurre a: i) un'esagerata produzione di ICC; e ii) un deficit di eliminazione.

Una *esagerata produzione di ICC*, tale da neutralizzare la capacità di *clearance* da parte delle cellule del sistema reticolo-endoteliale, si può avere a seguito di una persistente produzione di anticorpi per stimoli esogeni o endogeni. Al primo caso appartengono le infezioni batteriche e/o virali persistenti, quali quelle da streptococco viridans, le endocarditi batteriche da stafilococco, le infezioni da virus B e C dell'epatite. Gli stimoli endogeni sono invece quelli che intervengono nelle MA, in cui la persistente stimolazione alla produzione di autoanticorpi da parte di un antigene endogeno *self* porta ad accumulo di ICC.

La *difettosa eliminazione di ICC* può essere un altro fattore in grado di favorire il loro accumulo nelle MA. Un'incapacità intrinseca nell'eliminazione degli ICC da parte delle cellule del sistema reticolo-endoteliale è stata dimostrata con studi eleganti nel LES ed è

verosimile che tali difetti siano operativi (anche se non chiaramente dimostrati) in altre MA.

Il complemento svolge un ruolo fondamentale nella rimozione degli ICC, come è dimostrato dal fatto che deficit congeniti di alcune frazioni del complemento si associano a malattie da ICC con manifestazioni cliniche simili a quelle del LES. Infatti, i frammenti C3b e C3d del complemento possono legarsi agli ICC che si siano depositati nei tessuti, favorendone la "risolubilizzazione". Inoltre, i fattori del complemento mediano l'adesione degli ICC a cellule del sistema reticolo-endoteliale, favorendone l'eliminazione. Per contro, un esagerato adsorbimento di C1q agli ICC precipitati nei tessuti favorisce la chemiotassi leucocitaria, interagendo con Fc γ -RIII dei leucociti nel quadro più tipico della malattia da ICC che è la vasculite da piccoli vasi da ipersensibilità o leucocitoclastica.

La dimensione degli ICC, influenzata dalla valenza dell'antigene nonché dalla sua affinità-avidità per l'anticorpo, ha un ruolo nella genesi di un'immunoreazione patogena di III tipo. Gli ICC di dimensioni elevate sono eliminati più facilmente di quelli a più basso peso molecolare e le dimensioni favoriscono la sede elettiva di deposito in diversi distretti. Per esempio, a livello glomerulare gli ICC di dimensioni elevate prediligono la sede sub-endoteliale, mentre quelli di piccole dimensioni la sede epiteliale.

I fattori che influenzano la deposizione degli ICC sono la permeabilità vascolare, particolari situazioni emodinamiche (turbolenza), l'affinità di ICC per certi tessuti ovvero la produzione loco-regionale di autoanticorpi destinati a formare ICC. Il ruolo della *permeabilità vascolare* è stata dimostrata in modelli murini di LES. Topi NZB/NZW F1, se trattati con antagonisti di amine vasoattive, sviluppano infatti un danno renale di gran lunga minore rispetto a quello di topi dello stesso ceppo non trattati.

I processi emodinamici che condizionano

un'immunoreazione patogena di III tipo sono la turbolenza e la pressione intra-capillare. Quest'ultima è più elevata nei capillari glomerulari e, quando la si riduce con una parziale costrizione dell'arteria renale, la quantità di ICC depositati è di gran lunga inferiore. Si deve a turbolenza se sulle pareti arteriose gli ICC tendono a depositarsi più facilmente nelle sedi di biforcazione arteriosa ovvero in regioni che fungono da filtro quali i plessi coroidei e i corpi ciliari.

Quanto detto non spiega tuttavia la particolare *affinità ("malattia-dipendente") di ICC* per certi tessuti. Per esempio, nei pazienti con artrite reumatoide il rene viene solo raramente e tardivamente coinvolto, pur essendo ICC in tali pazienti, mentre ne è favorita la deposizione a livello sinoviale. Nel LES è noto il contrario. Mentre nel primo caso la produzione intra-articolare di ICC potrebbe in parte spiegare la sede sinoviale elettiva della loro deposizione, nel LES diversi studi hanno dimostrato che la carica molecolare positiva degli anticorpi anti-nDNA può favorire la deposizione dei corrispondenti ICC sulla membrana basale glomerulare, che ha una diffusa carica negativa generata dai residui di acido sialico di cui la membrana è ricca. Studi più recenti hanno evidenziato una cross-reattività di anticorpi anti-DNA con α -actinina, di cui la membrana basale glomerulare è molto ricca. Tuttavia, sebbene interessanti, tali osservazioni non spiegano compiutamente il danno glomerulare in modelli murini di LES in cui gli ICC siano assenti.

Reazioni di IV tipo

Definite cellule-mediate o di "ipersensibilità ritardata" per i motivi precedentemente menzionati, queste reazioni sono mediate quasi esclusivamente dai linfociti T. Quando esse furono enunciate negli anni '60, come esempio veniva citata la reazione alla tubercolina, consistente nella comparsa di un in-

filtrato locale T-linfocitario 24-72 ore dopo l'inoculazione nel derma di estratti di bacilli tubercolari, in soggetti già sensibilizzati a tale patogeno (contatto o pregressa infezione), e quindi portatori di linfociti T con memoria immunologica. Occasionalmente, ma solo dopo diversi giorni dall'inoculazione, tale infiltrato può organizzarsi in granuloma. La reazione elementare descritta all'epoca era spiegata dall'attivazione persistente di monociti/macrofagi, incapaci di eliminare gli estratti del patogeno fagocitato.

Tali osservazioni indussero a considerare la reazione di IV tipo quale risposta principale in corso di altre micobatteriosi, alcune infezioni fungine (istoplasmosi), a seguito di esposizione a sostanze tossiche (berilliosi), nelle dermatiti da contatto e, in tempi più recenti, nelle reazioni di rigetto di trapianto. Esempi relativi a MA in cui la reazione di tipo IV sembra avere un ruolo patogenetico sono il morbo di Crohn e la sarcoidosi. È verosimile che una reazione analoga contribuisca al danno nelle MAPR in cui è possibile riscontrare lesioni granulomatoze: la vasculite reumatoide, la vasculite di Churg-Strauss, la granulomatosi di Wegener, l'arterite di Takayasu e l'arterite gigante-cellulare. Inoltre, il riscontro istologico di infiltrati linfocitari prevalentemente CD8+ nella polimiosite e CD4+ nella dermatomiosite, nella sclerosi sistemica, nella sindrome di Sjögren e nella sinovite reumatoide suggerirebbe un ruolo delle reazioni di IV tipo nella patogenesi di queste malattie.

Alla luce delle odierne acquisizioni, sarebbe riduttivo ricondurre il ruolo patogenetico di tali reazioni alla sole MA sopra menzionate sulla base del quadro istologico. I meccanismi che sottendono a tali reazioni sono complessi

e coinvolgono diverse sottopopolazioni T-linfocitarie identificate successivamente, antigeni di membrana nonché molecole solubili (**Figura 5.9**). Nell'ambito della reazione di tipo IV, gli antigeni HLA hanno un ruolo importante nell'attivazione linfocitaria, anche perché la loro specificità allotipica condiziona la modalità con cui il peptide viene presentato, e quindi la sua capacità di attivare o meno linfociti auto-reattivi. Per esempio, lo stesso ipotetico peptide che scatena l'artrite reumatoide quando presentato in associazione a DR4 (positivo per il motif "shared epitope"), può non indurre malattia in soggetti con HLA-DR di allotipo che non esprimono tale motif.

Per quanto in forma esemplificata, i meccanismi appena descritti indicano: *i*) il ruolo fondamentale della risposta cellulomediata (tipo IV) nel sostenere la produzione di anticorpi e le conseguenti IRP anticorpo-dipendenti (Tipo I, II e III); *ii*) il ruolo degli antigeni HLA nel condizionare una IRP. Le note associazioni tra alcuni allotipi HLA e predisposizione a sviluppare una MAPR ne sono un esempio.

Lettere consigliate

- Murphy K and M Walport. Janeway's immunobiology. Garland Sciences, Taylor and Francis Group, New York & London. 7th Edition. 2008.
- Rich RR, TA Fleisher, WT Shearer, HW Schroeder, AJ Frew and CM Weyand. Clinical Immunology: Principle and practice. Mosby Elsevier. 3rd edition. 2008.
- Roitt I, J Brostoff and D Male. Immunology. Mosby Elsevier. 7th edition. 2007.
- Racanelli V, M Prete, G Musaraj, F Dammacco, F Perosa. Autoantibodies to intracellular antigens: generation and pathogenetic role. Autoimmunity Rev. 10, 503-508, 2011.

5.4 Meccanismi di danno tissutale

Domenico Paolo Margiotta, Antonella Afeltra

I meccanismi di danno tissutale implicano, in generale, gli stessi mediatori cellulari e molecolari coinvolti nelle funzioni fisiologiche del sistema immunitario, comprendendo tanto mediatori dell'immunità innata, quanto mediatori dell'immunità adattativa.

Nella fisiopatologia del sistema immunitario è, infatti, fondamentale il mantenimento di un equilibrio dinamico tra attivazione delle risposte immuni e regolazione delle stesse. Quando, per un'eccessiva immuno-stimolazione o per un deficit dei meccanismi regolatori, tale equilibrio si sposta verso l'attivazione dell'immunità si generano processi patologici che possono condurre a danno tissutale reversibile o irreversibile, potenzialmente a carico di tutti gli organi ed apparati. Ciò si realizza in corso di malattie autoimmuni o infiammatorie croniche immuno-mediate, di patologie infettive, di allergopatie, nelle reazioni da rigetto ai trapianti o nelle immuno-deficienze.

In generale, le condizioni che spostano l'equilibrio immunitario verso l'eccessiva stimolazione e il danno tissutale sono multifattoriali ed implicano l'interazione di fattori genetici e fattori ambientali.

Una classificazione didattica prevede due meccanismi di danno tissutale in corso di patologie autoimmuni: 1) meccanismi di danno da attivazione dell'immunità umorale, 2) meccanismi di danno da attivazione dell'immunità cellulo-mediata.

Meccanismi di danno da attivazione dell'immunità umorale

Il danno tissutale mediato dal comparto umorale del sistema immunitario può essere causato tanto dal legame diretto di anticorpi ad antigeni espressi sulle cellule o sulla matrice extracellulare di tessuti, quanto dalla formazione di complessi immuni tra antigene ed anticorpo. Le malattie da immunocomplessi sono solitamente sistemiche e le manifestazioni cliniche in corso di tali patologie sono espressione del danno nella sede di deposizione degli immunocomplessi. Di contro, gli anticorpi diretti contro antigeni espressi su cellule o tessuti provocano patologie o manifestazioni sovente organo-specifiche.

Nello studio della patogenesi delle patologie autoimmuni, per dimostrare il ruolo di mediatori dell'immunità umorale si ricorre generalmente a modelli animali. In tali modelli si dimostra l'induzione di lesioni tissutali specifiche della malattia in studio nell'animale sano, mediante trasferimento adottivo di immunoglobuline purificate ottenute dal sangue o dai tessuti di un soggetto affetto dalla malattia.

Nella pratica clinica la diagnostica immunoreumatologica relativa all'immunità umorale si basa sulla determinazione di anticorpi o complessi immuni circolanti (generalmente nel siero, più raramente nel liquor cefalo-rachidiano, nel liquido sinoviale, o in altri liquidi biologici) o depositati nei tessuti dei pazienti.

Danno diretto da anticorpi

I meccanismi mediante cui gli anticorpi producono danno diretto a cellule o tessuti sono molteplici (**Figura 5.10**):

Opsonizzazione delle cellule e possibile attivazione del complemento, con conseguente attivazione della fagocitosi mediante recettori per l'Fc delle immunoglobuline o per la frazione C3 del complemento;

Meccanismi di danno cellulare mediato da complemento, con conseguente liberazione di mediatori chemiotattici e reclutamento di cellule dell'immunità innata e/o acquisita;

Meccanismi di citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC) che porta all'attivazione di fagociti mononucleati, granulociti neutrofili ed eosinofili, e, soprattutto, cellule NK;

Interferenza con le funzioni cellulari mediante il legame con molecole o recettori fondamentali per la fisiologia della cellula.

Penetrazione all'interno della cellula ed interferenza con la trasduzione del segnale o con le funzioni nucleari.

Nella maggior parte delle patologie gli anticorpi sono auto-anticorpi diretti contro antigeni self nell'ambito di patologie autoimmuni. In alcuni casi, tuttavia, gli anticorpi sono prodotti in risposta ad antigeni esogeni (ad esempio batterici) e cross-reagiscono con antigeni self.

Riportiamo di seguito le principali patologie nella cui patogenesi la disregolazione dell'immunità umorale svolge un ruolo cruciale.

Anemia Emolitica Autoimmune. In tale condizione si verifica un'emolisi causata da opsonizzazione e conseguente fagocitosi dei globuli rossi a livello del sistema reticoloendoteliale (generalmente epato-splenico). Gli autoanticorpi sono rivolti verso antigeni di superficie delle emazie. L'Anemia Emolitica Autoimmune può essere primitiva o secondaria ad altre patologie, come il Lupus Eritematoso Sistemico.

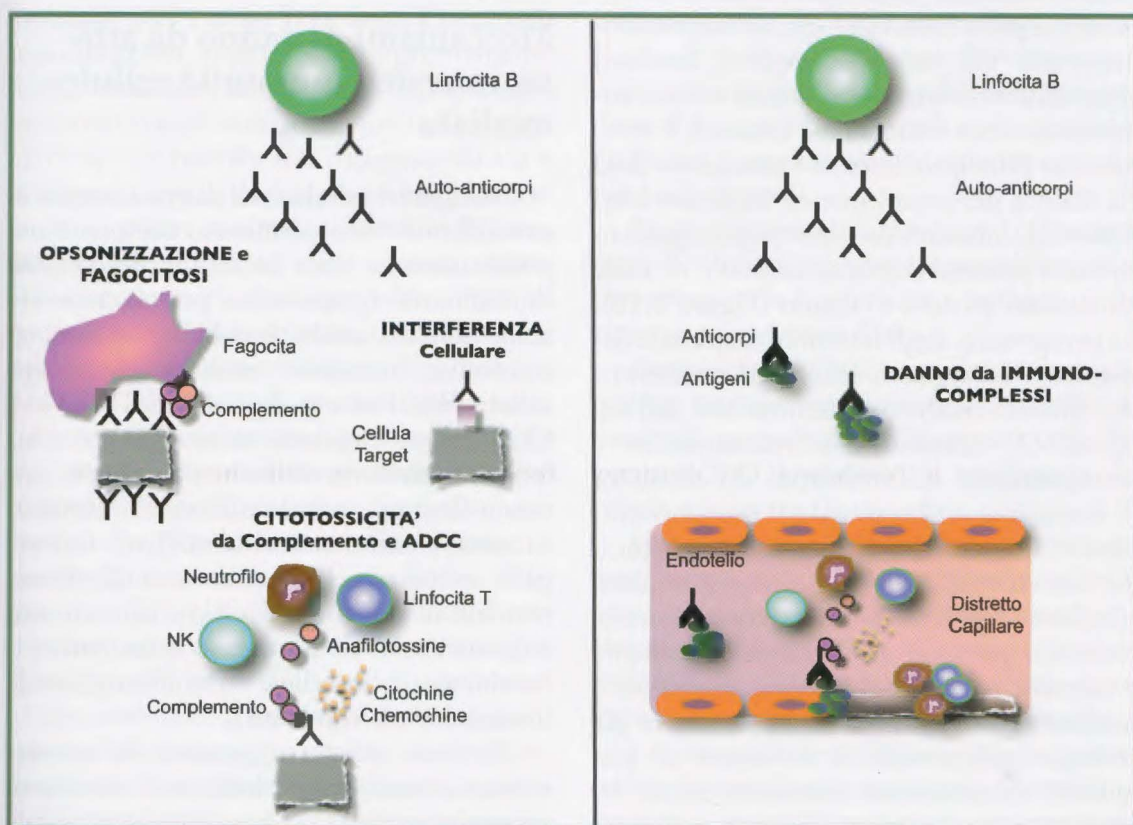


Figura 5.10 –

Porpora Trombocitopenica Autoimmune. La lisi delle piastrine è causata da opsonizzazione e conseguente fagocitosi a livello del sistema reticoloendoteliale (generalmente epato-splenico). Il bersaglio degli autoanticorpi sono antigeni di superficie delle piastrine. La Porpora Trombocitopenica Autoimmune può essere primitiva o secondaria.

Sindrome da Anticorpi anti-fosfolipidi. Condizione in cui si producono autoanticorpi con ampio range di specificità ed affinità, capaci di riconoscere varie combinazioni di fosfolipidi e/o di proteine leganti fosfolipidi. Tali anticorpi interferiscono con i meccanismi fisiologici della coagulazione, con conseguente allungamento dei tempi di coagulazione in vitro a fronte di uno stato trombofilico in vivo.

Danno da immunocomplessi

La formazione di complessi immuni circolanti, costituiti da antigeni solubili ed anticorpi, è parte della fisiologia del sistema immunitario. Gli immunocomplessi circolanti vengono continuamente eliminati tramite numerosi processi enzimatici e cellulari: il meccanismo principale implica l'attivazione della via classica del complemento. In alcune condizioni gli immunocomplessi permangono in circolo e possono depositarsi a livello tissutale innescando processi di danno (**Figura 5.10**). La patogenicità degli immunocomplessi è determinata dai seguenti fattori: (1) caratteristiche chimico-fisiche e concentrazione dell'antigene; (2) caratteristiche chimico-fisiche e concentrazione dell'anticorpo; (3) dinamica di formazione e clearance degli immunocomplessi; (4) caratteristiche dei vasi sanguigni o del distretto capillare. Gli immunocomplessi circolanti depositati a livello tissutale innescano un processo infiammatorio mediante il recettore per l'Fc delle immunoglobuline o mediante l'attivazione del complemento. Ne consegue reclutamento e attivazione di granulociti, in particolare, neutrofili, cellule del sistema monocito-macrofagico e mastociti, produzione di citochine pro-infiammatorie,

chemochine, anafilotossine e mediatori vasoattivi che modulano l'emodinamica locale e la permeabilità endoteliale.

I principali quadri patologici da deposito di immunocomplessi circolanti sono:

Glomerulonefrite Lupica. Rappresenta il paradigma di patologia da immunocomplessi circolanti. L'esame anatomico-patologico di biopsie renali di pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico mostra l'elevatissima prevalenza del coinvolgimento renale, anche solo istologico, in corso di tale patologia. L'immunofluorescenza su biopsie renali mostra complessi antigene-anticorpo e complemento in pattern di distribuzione a depositi punteggiati o granulari-disomogenei (lumpy-bumpy).

Glomerulonefrite post-streptococcica. Deposito glomerulare di complessi immuni tra antigeni della parete streptococcica, anticorpi e complemento.

Meccanismi di danno da attivazione dell'immunità cellulo-mediata

I mediatori cellulari del danno tissutale in corso di malattie autoimmuni comprendono potenzialmente tutte le cellule del sistema immunitario (granulociti, prevalentemente neutrofili, ma anche basofili e, raramente, eosinofili; mastociti; monociti-macrofagi; cellule NK; linfociti B; linfociti T CD4⁺ e CD8⁺). A tali elementi vanno aggiunte cellule funzionalmente coinvolte nei processi immuno-flogistici: cellule endoteliali, fibroblasti, sinoviociti, osteociti-osteoclasti. Inoltre, parte indiretta nel determinismo del danno tissutale in corso di patologie autoimmuni è da attribuire ad un difetto quantitativo o funzionale delle cellule immunoregatorie (linfociti T e B regolatori).

Tuttavia, nella maggioranza dei processi autoimmuni, sono i linfociti T a svolgere un ruolo cruciale: essi possono essere cellule T autoreattive oppure cellule dirette contro

antigeni esogeni (ad esempio di agenti infettivi). I linfociti T provocano danno tissutale mediante i seguenti meccanismi:

Produzione di citochine pro-infiammatorie e chemochine da parte di linfociti T $CD4^+$ e $CD8^+$. Ne consegue l'attivazione di altri mediatori cellulari, in particolare neutrofili e macrofagi. Le citochine prodotte variano a seconda della sottopopolazione linfocitaria coinvolta. I linfociti Th1 secernono IL2, INF gamma, TNF alfa; i linfociti Th2 secernono IL3, IL4, IL5; recentemente sono state identificate nuove sottopopolazioni linfocitarie coinvolte nei processi flogistici: i linfociti Th17 (in grado di secernere: IL-17, IL-21, IL-22) e i linfociti Th9 secernenti IL-9 e IL-10. Le chemochine implicate nella chemiotassi dei neutrofili sono IL8, il leucotriene LTB e la frazione del complemento C5a. La chemiotassi dei monociti-macrofagi è mediata dalla frazione C5a, dalle chemochine C-C, dalla molecola MIP1 e dal TGF beta. I neutrofili sono in grado di determinare direttamente danno tissutale. Le funzioni effettrici dei neutrofili si esplicano mediante la liberazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e la degranolazione di granuli primari (contenenti lisozima, mieloperossidasi, defensine, catepsina G, proteasi della matrice extracellulare come elastasi e proteinasi 3) e di granuli secondari (contenenti lattoferrina e collagenasi). I monociti-macrofagi partecipano al danno tissutale con un duplice meccanismo. Infatti i macrofagi sono in grado di provocare danno tissutale indirettamente amplificando il processo flogistico: essi producono citochine pro-infiammatorie e chemochine come IL-1, IL-6, IL-12, INF gamma, TNF alfa, TGF beta e PDGF, secernono leucotrieni e lipossine (tramite la lipossigenasi), prostaglandine e trombossani che modulano il tono vasale e la funzione emostatica (tramite le ciclossigenasi), sintetizzano frazioni del complemento. I macrofagi determinano, tuttavia, danno tissutale anche in modo diretto per la loro capacità

di produrre proteasi della matrice extracellulare come elastasi e collagenasi (**Figura 5.11**).

Citotossicità diretta da parte di linfociti $CD8^+$ citotossici (CTL). Si esplica attraverso due tipi di attività: il meccanismo Fas/FasL o, alternativamente, inducendo la formazione di pori nella membrana delle cellule target mediante il legame della perforina; ciò permette il rilascio di enzimi granulari (p.e. granzimi) direttamente nel citosol della cellula target. Il Granzima B induce rapida apoptosi in maniera dipendente ed indipendente da caspasi (**Figura 5.11**).

Riportiamo i principali esempi di patologie autoimmuni che implicano danno tissutale cellulo-mediato in caso di malattie reumatiche.

Artrite Reumatoide. Infiltrato infiammatorio cronico di monociti-macrofagi, linfociti T e B, granulociti neutrofili a livello della sinoviale. Produzione di citochine pro-infiammatorie (in particolare TNF alfa ed IL-6), di mediatori di danno diretto a carico della cartilagine articolare e dell'osso subcondrale (ROS, metalloproteasi) e di mediatori facilitanti l'osteoporosi juxtarticolare (IL-18 e RANK-Ligand).

Psoriasi Cutanea. Infiltrato infiammatorio di linfociti in cui l'iperproliferazione cheratinocitaria è promossa e mantenuta da citochine del pattern Th1.

Aterosclerosi. Oggi considerata una patologia immuno-mediata con infiltrato di monociti-macrofagi che, a seguito della fagocitosi di LDL ossidate, si trasformano in cellule schiumose (foam cells).

Non si può concludere questo capitolo sui meccanismi di danno tissutale nelle malattie reumatiche senza accennare brevemente anche al danno articolare in corso di artrosi, sebbene essa non sia considerata una patologia immuno-mediata, bensì degenerativa.

La patogenesi è multifattoriale, in quanto caratterizzata da una complessa interazione tra fattori genetici, ambientali, bio-meccanici e bio-chimici. Il danno inizialmente può

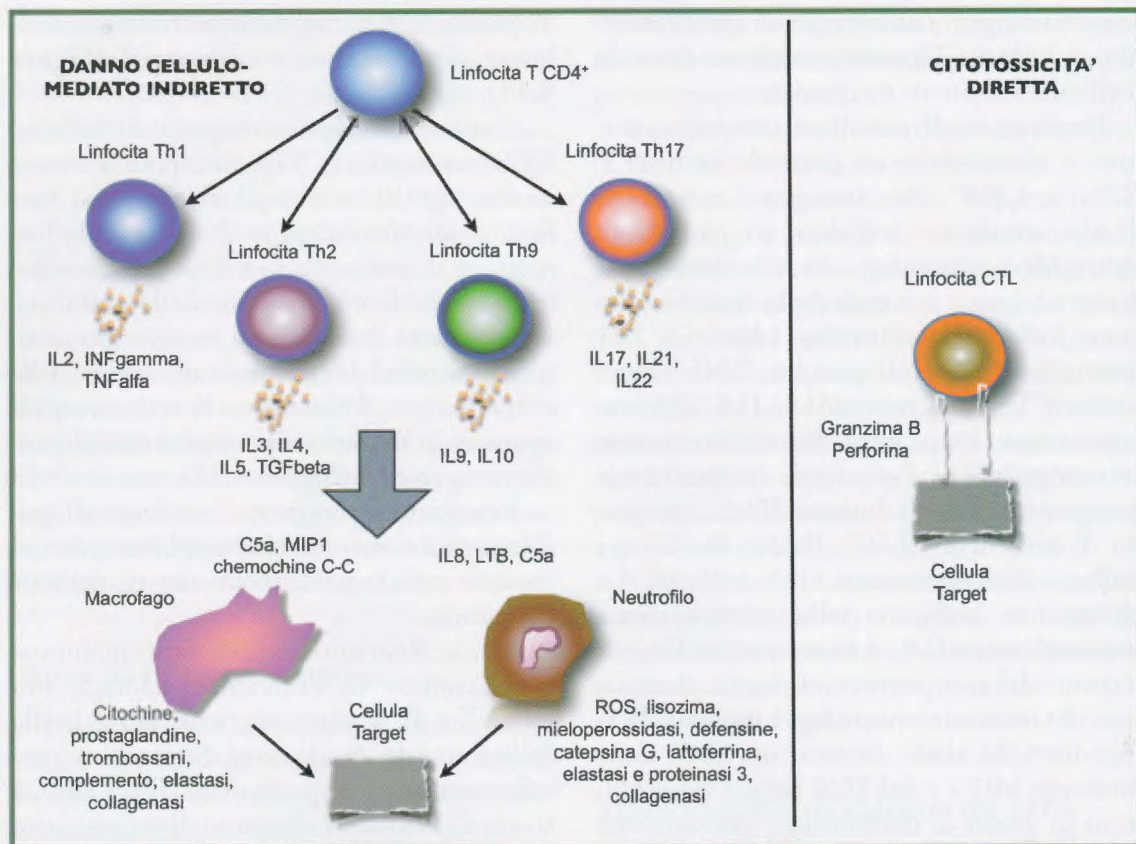


Figura 5.11 -

essere indotto da anomale sollecitazioni meccaniche, traumi e microtraumi. Il processo è caratterizzato da un'accelerata distruzione della cartilagine articolare, conseguenza di un alterato equilibrio tra la sintesi e la degradazione dei componenti della matrice extracellulare, in particolare del collagene di tipo II e degli aggregati di proteoglicani.

Le metalloproteinasi (MMP) della matrice extracellulare e le peptidasi ADAMTS (A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs) svolgono un ruolo fondamentale. I condrociti, unica componente cellulare della cartilagine, controllano la produzione ed il mantenimento della matrice extra-cellulare. Recenti ricerche hanno evidenziato l'importanza dell'espressione genetica dei condrociti nella patogenesi dell'artrosi: una sua alterazione porta ad un'aberrante produzione di metalloproteinasi e di citochine pro-infiam-

matorie come IL-1beta, IL-6, TNFalfa, prostaglandina E2 (PG-E2) con rimaneggiamento della matrice extracellulare. Infatti le MMP (collagenasi, stromelisin, gelatinasi) sono attive nella degradazione della cartilagine e devono essere modulate dai TIMPs (inibitori tissutali delle metalloproteinasi). L'incrementata produzione locale di citochine altera l'equilibrio tra MMP e TIMPs con attivazione delle prime e conseguente aumento dei processi degradativi rispetto a quelli anabolici.

Le evidenze scientifiche degli ultimi anni sottolineano il ruolo anche della membrana sinoviale nella progressione del processo artrosico attraverso la sintesi di mediatori della flogosi (MMP, citochine proinfiammatorie, prostaglandine, nitrossido) e dunque con meccanismi alquanto simili a quelli che intervengono in corso di artrite, sebbene di minore entità.

Lettere consigliate

- Abbas AK et al. Cellular and Molecular Immunology, 7th edition. Saunders Company, Philadelphia. 2012.
- Delves PJ et al. Roitt's Essential Clinical Immunology, 12th edition. Blackwell Publishing Ltd, Malden. 2011.
- Rook GA et al. Infection, immunoregulation, and cancer. *Immunol Rev.* 2011;240:141-59.
- Hoyne GF. Mechanisms that regulate peripheral immune responses to control organ-specific autoimmunity. *Clin Dev Immunol.* 2011;29:49-68.
- Bolon B. Cellular and molecular mechanisms of autoimmune disease. *Toxicol Pathol.* 2012;40:216-29.
- Nussinovitch U, Shoenfeld Y. The role of gender and organ specific autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2012;11:A377-85.
- Nepom GT et al. Challenges in the pursuit of immune tolerance. *Immunol Rev.* 2011;241:49-62.
- Goldszmid RS et al. The price of immunity. *Clin Dev Immunol.* 2012;269:75-76.
- Chinen J et al. Advances in basic and clinical immunology in 2010. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:336-41.
- Atkinson TP. Immune deficiency and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24:515-21.
- Wood KJ, Goto R. Mechanisms of rejection: current perspectives. *Transplantation.* 2012;93:1-10.
- Daha NA et al. Complement activation by (auto-) antibodies. *Mol Immunol.* 2011;48:1656-65.
- Schett G et al. Structural damage in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: traditional views, novel insights gained from TNF blockade, and concepts for the future. *Arthritis Res Ther.* 2011;13 Suppl 1:S4.
- Hanrotel-Saliou C et al. Glomerular antibodies in lupus nephritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;40:151-8.
- Jacob N et al. Autoantibody-dependent and autoantibody-independent roles for B cells in systemic lupus erythematosus: past, present, and future. *Autoimmunity.* 2010;43:84-9.
- Kulkarni OP, Anders HJ. Lupus nephritis. How latest insights into its pathogenesis promote novel therapies. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24:457-65.
- Segel GB et al. The paradox of the neutrophil's role in tissue injury. *J Leukoc Biol.* 2011;89:359-72.
- Wong BW, Meredith A, Lin D, McManus BM. The biological role of inflammation in atherosclerosis. *Can J Cardiol.* 2012;28:631-4.

6 Semeiotica fisica e strumentale

6.1 Sintomi, segni e misure

Fausto Salaffi

Introduzione

Le malattie reumatiche sono tra le più comuni condizioni croniche che colpiscono la popolazione adulta. Esse hanno un sostanziale impatto sulla qualità della vita dei pazienti, sull'utilizzo di risorse sanitarie e sull'economia nazionale e sono causa frequente di dolore cronico e di assenza dal lavoro.

Nell'approccio clinico al paziente, la definizione dei sintomi muscolo-scheletrici e la comprensione dei meccanismi fisiopatologici che ne sono alla base, consentono di formulare un corretto orientamento diagnostico nella maggior parte dei casi. Tali sintomi vengono convenzionalmente suddivisi come: a) di origine articolare o peri ed extra-articolare, b) di natura infiammatoria o non infiammatoria, c) localizzati, diffusi o sistemici.

I sintomi di origine articolare, in particolare il dolore, rappresentano l'evenienza clinica di più frequente riscontro in Reumatologia e, in generale, hanno carattere di estrema variabilità. Il numero e la distribuzione delle articolazioni coinvolte sono spesso evocativi di una determinata affezione muscolo-scheletrica. Le artropatie sono distinte, in base al numero delle articolazioni coinvolte, in monoarticolari (una singola articolazione), oligoarticolari o pauciarticolari (due o tre articolazioni), poliarticolari (più

di tre articolazioni). L'impegno peri ed extra-articolare comprende il coinvolgimento di ossa, legamenti, tendini, borse, muscoli e fasce, nervi, cute e sottocute. L'identificazione della struttura coinvolta è utile nella definizione della natura del processo patologico. Il dolore di origine articolare ha carattere di estrema variabilità e la distinzione fra sintomi di natura non infiammatoria (meccanica) ed infiammatoria è di evidente interesse nell'inquadramento diagnostico delle malattie a prevalente coinvolgimento dello scheletro appendicolare o assiale. I sintomi sistemici possono assumere, talora, caratteri di gravità, oppure manifestarsi in modo subdolo, ma non meno penoso ed invalidante. Il gruppo delle malattie autoimmuni sistemiche è molto ampio e comprende le connettiviti e le vasculiti sistemiche, che possono interessare elettivamente un singolo organo o più organi ed apparati, contemporaneamente.

L'impiego di misure quantitative ha consentito, nel corso dell'ultima decade, l'acquisizione di nuove conoscenze nell'ambito della diagnosi, della prognosi e del monitoraggio dei pazienti con malattie croniche muscolo-scheletriche.

La *CLINIMETRIA*, nata nella prima metà degli anni '80 per indicare una branca della ricerca finalizzata allo sviluppo e alla validazione delle misurazioni cliniche, viene oggi

considerata come un'area interdisciplinare che raccoglie contributi dalla medicina, dalla psicologia e dalla statistica. È dimostrato, come lo sviluppo e l'elaborazione in chiave clinimetrica di determinate intuizioni cliniche, consentano di migliorare la qualità dei dati e le loro implicazioni nella pratica clinica, trasformando informazioni di tipo descrittivo-umanistico in variabili quantitative. Tuttavia, l'applicazione di tale metodologia alle malattie reumatiche, presenta non poche criticità. La mancanza di un *gold standard* clinico, laboratoristico o strumentale, universalmente accettato, rende difficile la valutazione standardizzata del paziente. L'utilità dei test di laboratorio, seppure riconosciuta in determinate condizioni, presenta dei limiti, sia da un punto di vista diagnostico che del monitoraggio terapeutico. Il conteggio delle articolazioni dolenti e tumefatte, sebbene sia considerato l'elemento di maggiore rilevanza nel contesto di una valutazione dello stato di malattia nel paziente con artrite reumatoide, è soggetto a significative variazioni inter ed intra-osservatori. La diagnostica per immagini, ed in particolare la radiologia convenzionale, raramente viene interpretata secondo metodi quantitativi. L'utilizzo, sempre più diffuso, di scale, questionari o *set compositi* di strumenti orientati alla valutazione di parametri soggettivi, quali il dolore, la fatica, la disabilità funzionale e la qualità della vita offre un'utile chiave di lettura ai fini valutativi.

La valutazione del dolore

Il dolore nelle malattie reumatiche assume un ruolo primario, non solo come indicatore di attività di malattia, ma anche nel contesto di una valutazione prognostica a lungo termine, condizionando le richieste assistenziali del paziente (numero di visite, rischio di ospedalizzazione e richiesta di farmaci), la *compliance* e il grado di soddisfazione nei confronti del trattamento. La difficoltà di valutare le caratteristiche di un qualsiasi dolore

è legata, in generale, ai metodi di quantificazione di cui oggi disponiamo. Il riconoscimento del dolore cronico persistente come un'entità a sé, che non ha più utilità e non è più un sintomo di lesione, ma diviene una vera e propria malattia, impone di differenziare questa situazione da altre più favorevoli ed evitare il viraggio dell'esperienza algica acuta o acuta ricorrente in una condizione di sindrome da dolore cronico benigno o intrattabile. È per queste ragioni che sono state sviluppate e validate scale per la valutazione del dolore cronico, sulla base anche della dimensione motivazionale-affettiva e cognitiva.

L'introduzione delle scale di valutazione verbali e numeriche rappresenta il primo passo nello studio della componente soggettiva del dolore (**Figura 6.1A-E**).

Scale di valutazione verbale. Fra le scale verbali di valutazione del dolore la più semplice è la scala ordinale, con categorie definite da 5, 6, 7 o più attributi, ordinati in sequenza crescente; dal dolore meno intenso al dolore più forte. L'uso di una tale scala, ad esempio, con sei categorie (**Figura 6.1A**), semplice e rapida, risulta, tuttavia, scarsamente sensibile nel rilevare le piccole variazioni del sintomo dolore; inoltre, non è possibile quantificare l'entità delle differenze tra i termini descrittivi-categoriali del dolore.

Scala di valutazione numerica. La scala di valutazione numerica consiste in una successione numerica, generalmente, da 0 (dolore assente) a 10 (il più forte dolore immaginabile) (**Figura 6.1B**). Per molteplici ragioni, è la scala che ha mostrato le migliori proprietà psicometriche. In particolare, la scala numerica è risultata:

- affidabile e valida come indice di valutazione dell'intensità e della severità del dolore;
- applicabile sia nella valutazione del dolore acuto che in quello cronico;
- di facile comprensione, anche da parte di soggetti anziani;
- di semplice utilizzo per il personale sanitario;

Scale di valutazione del dolore

a) SCALA DI VALUTAZIONE VERBALE

Alle varie classi indicate di seguito si associano i termini che corrispondono a livelli di dolore sempre più elevati. Indichi con una crocetta la frase che meglio descrive il Suo dolore.

0	1	2	3	4	5
Nessun dolore	Dolore leggero	Dolore che mette a disagio	Dolore che angoscia	Dolore orribile	Dolore atroce

b) SCALA DI VALUTAZIONE NUMERICA

Indichi con una crocetta nelle caselle rappresentate di seguito, quanto è forte il Suo dolore da 0 a 10.

DOLORE ASSENTE	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	IL PIU' FORTE DOLORE IMMAGINABILE
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------------

c) SCALA ANALOGICA VISIVA

Indichi con una crocetta sulla linea orizzontale quanto è forte Suo dolore.

DOLORE ASSENTE	_____	IL PIU' FORTE DOLORE IMMAGINABILE
----------------	-------	-----------------------------------

d) SCALE CROMATICHE

Indichi con una crocetta sulla linea sfumata sottostante quanto è forte Suo dolore.

DOLORE ASSENTE		IL PIU' FORTE DOLORE IMMAGINABILE
0		10
DOLORE ASSENTE		IL PIU' FORTE DOLORE IMMAGINABILE
0		10

e) SCALA DELLE ESPRESSIONI FACCIALI

					
0	1	2	3	4	5
Nessun dolore	Dolore lieve	Dolore moderato	Dolore forte	Dolore molto forte	Il più forte dolore immaginabile

Figura 6.1 – Principali scale verbali, numeriche e visive per la valutazione del dolore.

- di facile somministrazione (può essere proposta anche verbalmente e non richiede particolari strumenti).

Scala analogica visiva. Una misura continua e più diretta del dolore è costituita dalle scale visive analogiche, in cui la risposta del

paziente viene espressa su una scala grafica continua. Fra tali metodiche ha avuto ampia diffusione la scala analogica visiva (*Visual Analogue Scale-VAS*) introdotta, principalmente, per superare i limiti delle scale descrittive. Questa scala continua, costituita da un segmento di retta (della lunghezza di 10 cm), alle cui estremità sono normalmente ancorate le indicazioni "dolore assente" e "il più forte dolore immaginabile" (**Figura 6.1C**), non presenta problemi di tipo semantico e consente, al paziente, un numero di scelte teoricamente infinito. Il suo utilizzo è, inoltre, confortato dalla riproducibilità, dalla maggiore precisione e dal buon grado di correlazione che questa scala razionale ha nei confronti delle altre scale categoriali. Si deve, tuttavia, considerare che non pochi pazienti (circa un terzo), specie se anziani e/o con basso livello di scolarità, possono incontrare difficoltà nell'esprimere l'intensità di una sensazione su una scala analogica, attraverso un procedimento cognitivo certamente più complesso rispetto alla semplice espressione verbale. La critica principale alla scala analogica resta, tuttavia, quella che, come le precedenti, opera una iper-semplificazione del "sintomo dolore", in quanto ne misura solo l'aspetto unidimensionale e cioè l'intensità. La necessità di apporre una crocetta nel punto voluto o di far scorrere un cursore implicano, inoltre, il possesso di una buona coordinazione motoria ed acuità visiva.

Scale cromatiche visive. Ulteriori tentativi per risolvere tali problemi, in particolare sul versante psicologico, sono stati operati integrando la VAS con scale cromatiche, opportunamente adattate e semplificate, comunemente utilizzate in psichiatria (**Figura 6.1D**). Tra queste metodiche visive il *test acromatico* o test dei grigi e la *scala cromatica analogica continua*, in cui la scala analogica è sostituita da una striscia colorata sfumata in rosso, montata su un regolo, hanno dimostrato qualche vantaggio pratico nei pazienti con ridotte performance psicomotorie, come nell'immediato periodo post-operatorio, ma

sono risultate carenti nel riflettere la complessa organizzazione dei sistemi sensoriali, affettivi e cognitivi. L'utilizzo consensuale di elementi grafici o di pittogrammi di riferimento, come ad esempio la scala delle espressioni facciali o *Faces Pain Rating Scales* (**Figura 6.1E**) migliora la comprensibilità del metodo.

La valutazione articolare

Il conteggio delle articolazioni dolenti e/o tumefatte è considerato uno degli elementi di maggiore rilevanza nella valutazione del paziente con malattie infiammatorie croniche articolari, specie nell'artrite reumatoide, sebbene l'elevato numero di indici disponibili (**Figura 6.2**) e lo scarso consenso circa il metodo da utilizzare rendano complesso tale tipo di valutazione. Un ulteriore motivo legato allo scarso impiego della valutazione articolare in ambito clinico è rappresentato dalla complessità del conteggio articolare. Il conteggio articolare proposto dal *Cooperating Clinics of the American Rheumatism Association* include 68 e 66 articolazioni periferiche, valutate per la presenza di dolore alla mobilizzazione e/o per la dolorabilità alla pressione e la presenza di tumefazione. L'indice articolare di Ritchie esamina 53 articolazioni mediante l'utilizzo di un "grading system" per la presenza di dolorabilità alla pressione o di dolore alla mobilizzazione (**Figura 6.2**). La valutazione viene effettuata con scala ordinale a 4 livelli, dove: 0 = non dolente, 1 = dolente, 2 = dolente alla palpazione, il paziente sobbalza, 3 = dolente alla palpazione, il paziente sobbalza e si ritrae. Per quanto attiene i compartimenti articolari (es. metacarpofalangee, interfalangee prossimali, metatarsofalangee ecc.), deve essere considerato globalmente il punteggio più alto attribuito alla singola articolazione dell'intero compartimento. Il punteggio complessivo dell'indice di Ritchie è compreso fra 0 e 78. L'indice di Thompson tiene conto della simultanea presenza di do-

lorabilità e di tumefazione dei tessuti molli, “pesati” per la superficie articolare. La conta delle articolazioni tumefatte in 44 distretti viene raccomandata dall'*American College of Rheumatology (ACR)* nella valutazione dell'artrite reumatoide. Più recentemente, è stato, tuttavia, dimostrato che l'impiego

della semplice conta del numero delle articolazioni dolenti e tumefatte, anche nella versione ridotta a 28 articolazioni, risulta comparabile agli indici articolari più complessi ed offre vantaggi in termini d'affidabilità e di risparmio di tempo. Deve, tuttavia, essere sottolineato che la conta articolare su 28

Indici articolari							
DISTRETTO ARTICOLARE	66/68	44	42	36	28	Indice di Ritchie	Indice di Thompson
Rachide cervicale						★	
Temporomandibolari	● ★					★	
Sternoclaveari	● ★	●				★	
Acromionclaveari	● ★	●				★	
Spalle	● ★	●	● ★		● ★	★	● ★
Gomiti	● ★	●	● ★	● ★	● ★	★	● ★
Polsi	● ★	●	● ★	● ★	● ★	★	● ★
Metacarpofalangee I	● ★	●	● ★		● ★	unico comparto	● ★
II	● ★	●	● ★	● ★	● ★		● ★
III	● ★	●	● ★	● ★	● ★		● ★
IV	● ★	●	● ★	● ★	● ★		● ★
V	● ★	●	● ★	● ★	● ★		● ★
Interfalangee prossimali I	● ★	●	● ★	● ★	● ★	unico comparto	● ★
II	● ★	●	● ★	● ★	● ★		● ★
III	● ★	●	● ★	● ★	● ★		● ★
IV	● ★	●	● ★	● ★	● ★		● ★
V	● ★	●	● ★	● ★	● ★		● ★
Interfalangee distali II	● ★						
III	● ★						
IV	● ★						
V	● ★						
Anche	★		● ★			★	
Ginocchia	● ★	●	● ★	● ★	● ★	★	● ★
Caviglie	● ★	●	● ★	● ★		★	● ★
Talocalcaneali	● ★					★	
Mediotarsiche/intertarsiche	● ★					★	
Metatarsofalangee I	● ★	●	● ★	● ★		unico comparto	● ★
II	● ★	●	● ★	● ★			● ★
III	● ★	●	● ★	● ★			● ★
IV	● ★	●	● ★	● ★			● ★
V	● ★	●	● ★	● ★			● ★
Interfalangee prossimali I	● ★						
II	● ★						
III	● ★						
IV	● ★						
V	● ★						

Legenda:

● tumefazione

★ dolore

● ★ tumefazione + dolore

Figura 6.2 – Articolazioni valutate nei differenti metodi di “scoring” articolare.

articolazioni non prende in considerazione caviglie e piedi che come noto sono caratteristicamente e precocemente interessate nelle prime fasi di esordio dell'artrite reumatoide, motivo questo che ha indotto diversi autori a considerare conte articolari più estese su 36 o 42 sedi, logico compromesso tra rapidità e la sensibilità della valutazione (**Figura 6.2**).

Le tecniche di valutazione articolare

L'impiego degli indici articolari nei trial clinici ha reso necessaria la standardizzazione delle manovre semeiologiche dell'esame obiettivo articolare. L'esaminatore deve conoscere la tecnica di valutazione ed avere compiuto un training specifico per ridurre a limiti accettabili la variabilità inter ed intra-osservatore. I parametri valutati sono essenzialmente la *dolorabilità* e la *tumefazione articolare*, la *limitazione funzionale* ed il *disallineamento dei capi articolari*.

La **dolorabilità articolare** può essere evocata mediante:

- digitopressione;
- movimento dell'articolazione entro i limiti fisiologici del "range of motion o ROM";
- dolore riferito dal paziente dietro richiesta del medico.

Le tre modalità non sono indifferenti: ciascuna articolazione deve essere valutata secondo la tecnica standard e sempre nello stesso modo. Alcuni indici articolari, quali l'indice di Ritchie, prevedono che la dolorabilità sia quantificata anche in base al tipo di reazione del paziente (es. risposta verbale, smorfia di dolore, retrazione dell'arto, reazione di fuga). La forza da esercitare con la digitopressione dovrebbe essere compresa fra 3-5 Kg per centimetro quadrato (all'incirca la pressione sufficiente a determinare lo sbiancamento del letto ungueale della mano esaminatrice). La tumefazione articolare può essere conseguenza di un versamento o di una proliferazione della membrana sinoviale. Occorre, tuttavia, ricordare che anche la presenza di tumefazioni di consistenza os-



Figura 6.3 – Tecniche di valutazione articolare.

sea (ad esempio i noduli di Heberden o di Bouchard), le deformità dei capi articolari e l'edema dei tessuti molli peri-articolari possono mimare una tumefazione articolare. La presenza di un cospicuo versamento articolare, determina una tumefazione visibile ed alla palpazione può dar luogo ad una sensazione di "pastosità" o di massa fluttuante, in risposta alle sollecitazioni dell'esaminatore. Nella **Figura 6.3** sono rappresentate le principali tecniche semeiologiche idonee a rilevare la presenza di dolorabilità e/o tumefazione articolare.

La valutazione della compromissione funzionale

La compromissione funzionale, intesa come limitazione della normale ampiezza dei movimenti (*o ROM*), è un segno clinico comune alla gran parte delle malattie reumatiche. Nella valutazione del ROM, è di fondamentale importanza l'esame comparativo dell'articolazione controlaterale e la differenziazione della limitazione funzionale (che è generalmente a carattere continuo e imm modificabile) dalla rigidità (caratteristicamente transitoria con aspetti di circadianità e/o

modificata dal movimento). Sono stati proposti numerosi indici per la compromissione funzionale in ambito reumatologico. Il più noto è il *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)*. Il BASMI è un indice antropometrico, proposto per la valutazione della mobilità del rachide e dell'anca nella spondilite anchilosante, costituito da 5 misurazioni cliniche (distanza trago-parete, flessione lombare, rotazione cervicale, flessione laterale del busto e distanza intramalleolare). Ad ognuna delle singole misurazioni sono assegnati valori compresi fra 0 e 2. Il punteggio finale è compreso fra 0 (migliore mobilità) e 10 (peggiore mobilità) (**Figura 6.4**).

La valutazione dell'attività di malattia e del danno

La codifica di criteri standardizzati per il monitoraggio delle malattie reumatiche rappresenta da diversi anni uno degli obiettivi prioritari della ricerca reumatologica. Le misure quantitative utilizzate possono essere riassunte in misure di attività e misure del danno (o degli esiti).

Il termine attività implica la potenziale reversibilità del processo e si riferisce al grado

1. Distanza trago-parete (Paziente in posizione eretta appoggiato alla parete)	< 15cm <input type="checkbox"/>	15-30cm <input type="checkbox"/>	> 30cm <input type="checkbox"/>
2. Flessione lombare (Indice di Schöber modificato)	> 4cm <input type="checkbox"/>	4-2cm <input type="checkbox"/>	< 2cm <input type="checkbox"/>
3. Rotazione rachide cervicale (Media rotazione dx e sx con paziente supino)	> 70cm <input type="checkbox"/>	20-70cm <input type="checkbox"/>	< 20cm <input type="checkbox"/>
4. Latero flessione rachide lombare (Paziente in posizione eretta)	> 10cm <input type="checkbox"/>	5-10cm <input type="checkbox"/>	< 5cm <input type="checkbox"/>
5. Distanza intramalleolare (Paziente in posizione supina)	> 100cm <input type="checkbox"/>	70-100cm <input type="checkbox"/>	< 70cm <input type="checkbox"/>

Figura 6.4 – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI).

di flogosi in atto, espresso dal numero di articolazioni dolenti e/o tumefatte, dal dolore, dalla disabilità funzionale e dai parametri di flogosi (VES o PCR). Il termine di danno è più complesso ed è stato definito come il risultato permanente (o l'esito correlato alla malattia), inteso come perdita irreversibile della capacità funzionale o dello stato di salute in generale. Tale definizione include il grado di deformità articolare, l'entità del danno radiologico, la disabilità al lavoro, i costi sociali e la mortalità. Alcune variabili, come la disabilità funzionale e la perdita dei ruoli fisici e mentali, forniscono informazioni concernenti sia l'attività che il danno conseguente alla malattia. Essendo tali concetti multidimensionali, sono stati identificati vari parametri clinico-laboratoristici e strumentali in grado di stimare l'impatto della malattia sul paziente.

Le linee guida internazionali hanno trovato ampia convergenza ed hanno proposto un set di criteri minimi di misure (denominato *core set*) per la valutazione dell'attività e del danno nell'artrite reumatoide.

Nel corso degli anni sono migliorate sensibilmente le procedure di standardizzazione di tali misure, ma sostanzialmente è stata confermata la validità dei criteri identificati. Tali parametri vengono, oggi, utilizzati, sia in chiave valutativa nei pazienti in trattamento farmacologico, che per definire la remissione di malattia. L'ACR, in particolare, ha proposto una definizione di miglioramento basata sulla variazione del 20% di 5 delle 7 variabili del *core set* (Tabella 6.1).

Sono stati successivamente proposti criteri più restrittivi (ACR 50% e 70%), capaci cioè di misurare in modo più adeguato un miglioramento di grado marcato. Altri indici compositi, come il Disease Activity Score (DAS), il Simplified Disease Activity Index (SDAI), il Clinical Disease Activity Index (CDAI), o il Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA), esprimendo un punteggio assoluto, consentono una valutazione quantitativa e non solo dicotomica

Tabella 6.1 – Definizione di miglioramento clinico dell'artrite reumatoide secondo i criteri ACR20.

20% di miglioramento in 5 dei 7 seguenti criteri. I primi due sono obbligatori.
1. Numero di articolazioni dolenti (68 articolazioni)
2. Numero di articolazioni tumefatte (66 articolazioni)
3. Attività globale di malattia secondo il paziente (scala analogica visiva -VAS o Likert scale)
4. Attività globale di malattia secondo il medico (scala analogica visiva -VAS o Likert scale)
5. Dolore valutato dal paziente (scala analogica visiva -VAS o Likert scale)
6. Disabilità funzionale secondo il giudizio del paziente (HAQ, AIMS)
7. Reattanti della fase acuta (VES o PCR)
Per studi clinici della durata superiore ad un anno, si raccomanda:
8. Valutazione radiologica o con altre metodiche di "imaging"

(miglioramento presente/assente) della risposta al trattamento. L'adozione di un "pool" di misure, sebbene possa comportare difficoltà interpretative e di computazione dei dati, offre innumerevoli vantaggi, fra cui figurano la non conflittualità (o non collinearità), la migliore comparabilità fra pazienti o gruppi di pazienti e la maggiore potenza e sensibilità nel monitorare le variazioni cliniche nel tempo. Fra questi indici il DAS è quello maggiormente utilizzato per misurare l'attività di malattia nei pazienti con artrite reumatoide. La versione originale e le successive modifiche sono state validate ed impiegate in numerosi studi clinici. Il DAS comprende i seguenti parametri: articolazioni tumefatte, articolazioni dolenti, indici aspecifici di flogosi, stato generale di salute autovalutato dal paziente. L'integrazione di tali parametri, diversa a seconda della versione dell'indice, è resa possibile mediante un algoritmo complesso il cui computo richiede l'utilizzo di un calcolatore *hardware* o *software*. In relazione alle variazioni dei punteggi espressi da tale

indice è stato definito il grado di risposta al trattamento. In particolare, la soglia di miglioramento clinico è stata definita "buona" con una riduzione del DAS di almeno 1,2 punti, "moderata" tra 0,6 e 1,2, "assente" in caso di nessuna variazione o una riduzione inferiore a 0,6. In ogni caso deve essere considerato il grado di attività di malattia: infatti la definizione del grado di risposta (buona o moderata) tiene conto del valore assoluto del DAS raggiunto dal paziente. I punteggi assoluti degli indici compositi vengono attualmente utilizzati anche nella definizione di remissione clinica dell'artrite reumatoide.

Il concetto di attività di malattia trova riscontro anche in altre malattie come le spondiloartriti, il lupus eritematoso sistemico, la sclerosi sistemica, la polimialgia reumatica, le vasculiti sistemiche e l'artrosi. Fra gli indici di attività, più frequentemente utilizzati nelle spondiloartriti, merita menzione il Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). Il BASDAI è un indice di attività di malattia costituito da sei quesiti che indagano l'intensità del dolore a livello del rachide cervicale e dorso-lombare, delle anche e delle articolazioni periferiche, il dolore provocato dal contatto/pressione, nonché l'intensità e la durata della rigidità mattutina. Il punteggio è compreso in un intervallo di 0-10, dove 0 corrisponde ad una "attività assente" e 10 ad una "massima attività". Il paziente impiega, mediamente, 4-5 minuti per la compilazione del questionario (**Figura 6.5**). La recente introduzione di un indice composito di valutazione dell'attività di malattia come l'*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS), comprendente i quesiti 2 (dolore del rachide), 3 (dolore delle articolazioni periferiche) e 6 (durata della rigidità mattutina) del BASDAI, unitamente all'autovalutazione dell'attività di malattia ed al logaritmo naturale della PCR (espressa in mg/l) ha consentito di superare i limiti connessi all'impiego di uno strumento esclusivamente autosomministrato.

La valutazione soggettiva dell'esito (Patient-Reported Outcomes)

L'acquisizione di un numero crescente di informazioni, attraverso l'integrazione dei dati clinici con dati "paziente-centrici", ha favorito, nel corso degli ultimi anni, una conoscenza più approfondita dello stato di attività della malattia e più in generale delle condizioni di salute del paziente con artrite reumatoide.

La partecipazione attiva del paziente alle decisioni relative alla propria salute assume un ruolo significativo all'interno di un concetto molto più ampio di salute, fondato non solo su risultati clinici ma anche su valutazioni "paziente-centriche", ponendo al centro della discussione il miglioramento della "qualità della cura della persona".

Nell'ambito della pratica quotidiana, ma anche nella ricerca clinica, l'impiego dei sistemi di valutazione soggettiva dell'esito, denominati *Patient-Reported Outcomes* (PROs), oramai largamente diffuso e condiviso in Reumatologia, ha reso disponibile una pluralità di tali strumenti di rapido e facile utilizzo. Fanno parte dei PROs, anzitutto, gli usuali strumenti per la misura della disabilità fisica e della qualità di vita correlata alle condizioni di salute (*Health-Related Quality of Life-HRQOL*), che esplorano i sintomi correlati alla malattia (dolore, fatica, qualità del sonno), oltre alla funzionalità ed al benessere nei domini fisico, mentale e sociale. In secondo luogo, appartengono ai PROs tutti i *report* riferiti dal paziente in merito ai comportamenti di salute, quali la sua adesione alla cura, il mutamento dei suoi stili di vita rilevanti per la malattia, la partecipazione a programmi riabilitativi. Infine, possono essere considerati PROs anche l'espressione delle preferenze di cura del paziente e il suo desiderio di partecipare (o meno) al processo terapeutico, la sua soddisfazione per le cure, le sue valutazioni della qualità di comunicazione medico/paziente e della facilità di accesso alle cure.

BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY INDEX (BASDAI)

Vorremmo che Lei rispondesse a ciascuna domanda, indicando la risposta con una crocetta su uno dei box numerati da 0 a 10.

Tutte le domande si riferiscono a come Lei si è sentito nel corso dell'ultima settimana.

1. FATICABILITÀ

Come indicherebbe il grado di stanchezza e/o affaticamento

ASSENTE

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 FORTISSIMO

2. DOLORE DEL RACHIDE

Come indicherebbe il grado di dolore che Lei ha provato a livello del collo, della schiena e delle anche

ASSENTE

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 FORTISSIMO

3. DOLORE DELLE ARTICOLAZIONI PERIFERICHE

Come indicherebbe il grado di dolore che Lei ha provato a livello delle altre articolazioni (escluse il collo, la schiena e le anche)

ASSENTE

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 FORTISSIMO

4. DOLORE DELLE ENTESI

Come indicherebbe il fastidio che Lei prova nei punti che risultano dolorosi al contatto o alla pressione

ASSENTE

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 FORTISSIMO

5. RIGIDITÀ MATTUTINA (INTENSITÀ)

Come indicherebbe il grado di rigidità che Lei prova al risveglio?

ASSENTE

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 FORTISSIMO

6. RIGIDITÀ MATTUTINA (DURATA)

Qual è la durata della rigidità che Lei prova al risveglio (espressa in minuti)

0-12 13-24 25-36 37-48 49-60 61-72 73-84 85-96 97-100 109-120 >120

ASSENTE

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 PROLUNGATA

Figura 6.5 – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI).

Conclusioni

La valutazione dello stato di salute, dell'efficacia degli interventi sanitari e degli esiti di malattia, sono temi di cruciale rilevanza in ambito reumatologico. È fondamentale, infatti, valutare l'efficacia nella pratica clinica (*effectiveness*) di un intervento, poichè spesso i risultati dei trial clinici, condotti in condizioni ambientali ideali e su gruppi di pazienti selezionati, non sono replicabili nell'ambito di una popolazione non selezionata di malati reumatici, eterogenea e spesso multiproblematica. Inoltre, mentre i trial clinici valutano l'efficacia di specifiche tipologie di intervento e sono condotti in genere a breve termine, nella pratica clinica è necessario determinare l'efficacia di interventi articolati, che manifestano i loro effetti sul lungo periodo. Purtroppo, a tutt'oggi, gli studi di esito sono ancora poco numerosi e, anzi, appare sempre più evidente la sproporzione tra l'attenzione e gli investimenti che la ricerca reumatologica dedica ai trial clinici rispetto agli studi che valutano l'efficacia degli interventi nelle condizioni cliniche di routine. Le cause che hanno contribuito a ritardare la realizzazione degli studi di esito in Reumatologia sono da ricondurre a due ordini di fattori: 1) la difficoltà di individuare indicatori di esito affidabili e specifici per l'assistenza reumatologica (i classici indicatori tradizionalmente utilizzati in Medicina, come ad esempio i tassi di morbidità o di mortalità, sono risultati estremamente riduttivi, scarsamente sensibili a mutamenti a breve termine e non adeguatamente utilizzabili per patologie di lunga durata e cronicamente invalidanti come le malattie reumatiche); 2) la mancanza di modelli di misurazione degli esiti.

In questo senso, la corretta applicazione della CLINIMETRIA alla valutazione dei segni e dei sintomi di malattia introduce una prospettiva moderna nell'approccio

alla malattia cronica, in quanto i benefici ed i rischi possono essere valutati non solo sulla base delle osservazioni e delle percezioni del medico, ma anche e soprattutto sulla base dei valori personali del singolo paziente, che in tale modo può avere un ruolo rilevante nell'orientare le scelte terapeutiche nei propri confronti. Le scale di misura del dolore, gli indici articolari ed i questionari di valutazione della disabilità e della qualità della vita rappresentano un modo pratico ed oggi ben validato per acquisire dati clinici di buona qualità, con minimo aggravio di tempo all'attività assistenziale e con scarso impiego di risorse economi-

In breve

- Il dolore nelle malattie reumatiche assume un ruolo primario, non solo come indice di attività di malattia, ma anche nel contesto di una valutazione prognostica a lungo termine, condizionando le richieste assistenziali del paziente, la *compliance* ed il grado di soddisfazione nei confronti del trattamento. Il conteggio delle articolazioni dolenti e/o tumefatte, la misura della limitazione funzionale e delle deformità articolari sono considerati elementi fondamentali nella valutazione del paziente con malattie infiammatorie croniche articolari. L'impiego degli indici articolari nei trial clinici ha reso, tuttavia, necessaria la standardizzazione delle manovre semeiologiche dell'esame obiettivo. Il riconoscimento della capacità di autopercezione degli effetti degli interventi di assistenza sanitaria e dell'impatto della malattia cronica sullo stato di salute ha favorito lo sviluppo di scale e di questionari generici ed artrite-specifici, per la valutazione della disabilità e della qualità della vita, che hanno trovato un crescente impiego in ambito reumatologico. La codifica di criteri standardizzati per il monitoraggio delle malattie reumatiche rappresenta uno degli obiettivi prioritari della ricerca reumatologica. Le misure quantitative utilizzate possono essere riassunte in misure di attività e misure del danno (o degli esiti). La corretta applicazione della CLINIMETRIA alla valutazione dei segni e dei sintomi di malattia introduce una moderna prospettiva nell'approccio del reumatologo alla gestione del paziente.

che. La loro importanza non si esaurisce, tuttavia, nella semplificazione delle procedure di raccolta di informazioni cliniche o nella minimizzazione di alcuni difetti concernenti la parzialità e la variabilità con cui il medico formula le domande e registra le risposte. In generale, tali strumenti hanno rivelato un buon grado d'affidabilità e validità in merito all'identificazione dei bisogni dei pazienti, nello stabilire le priorità degli interventi terapeutici e riabilitativi e nella pianificazione strategica degli interventi sanitari e sono da ritenersi parte integrante nel necessario processo di miglioramento dello stile di lavoro e di ricerca nel campo delle malattie reumatiche.

Lettere consigliate

Wolfe F, Pincus T, Thompson AK, Doyle J. The assessment of rheumatoid arthritis and the acceptability of self-report questionnaires in clinical practice. *Arthritis Care Res* 2003;49:59-63.

Turk CD, Dworkin RH, Burke LB. Developing patient-reported outcome measures for pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2006;115: 208-15.

Salaffi F, Sarzi-Puttini P, Girolimetti R, Gasparini S, Atzeni F, Grassi W. Development and validation of the self-administered Fibromyalgia Assessment Status: a disease-specific composite measure for evaluating treatment effect. *Arthritis Res Ther* 2009;11(4):R125.

Salaffi F, Migliore A, Scarpellini M, Corsaro SM, Lagana B, Mozzani F, et al. NEW INDICES Study Group. Psychometric properties of an index of three patient reported outcome (PRO) measures, termed the CLinical ARthritis Activity (PRO-CLARA) in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:186-200.

Salaffi F, Ciapetti A, Gasparini S, Migliore A, Scarpellini M, Corsaro SM, et al. NEW INDICES Study Group. Comparison of the Recent-Onset Arthritis Disability questionnaire with the Health Assessment Questionnaire disability index in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:855-65.

Gossec L, Paternotte S, Aanerud GJ, Balanescu A, Boumpas DT, Carmona L, et al. Finalisation and validation of the rheumatoid arthritis impact of disease score, a patient-derived composite measure of impact of rheumatoid arthritis: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis* 2011;70:935-42.

Test di autovalutazione

1. Quale strumento monodimensionale presenta le migliori performance nella valutazione dell'intensità del dolore?
 - a. scala analogica visiva del dolore (VAS)
 - b. scala cromatica dei grigi
 - c. scala delle espressioni facciali di Wang
 - d. scala numerica del dolore (NRS)
 - e. nessuna delle precedenti
2. Il punteggio dell'indice articolare di Ritchie è compreso tra:
 - a. 0-78
 - b. 0-28
 - c. 0-44
 - d. 0-36
 - e. 0-53
3. Quali fra i seguenti indici compositi sono impiegati nella valutazione dell'attività nell'artrite reumatoide?
 - a. Disease Activity Score (DAS)
 - b. Simplified Disease Activity Index (SDAI)
 - c. Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA)
 - d. Clinical Disease Activity Index (CDAI)
 - e. tutti i precedenti
4. Quali fra i seguenti criteri è obbligatorio nella definizione di miglioramento clinico dell'artrite reumatoide secondo la definizione dell'ACR?
 - a. numero di articolazioni tumefatte
 - b. dolore (valutato su scala analogica/visiva)
 - c. disabilità funzionale (HAQ o AIMS)
 - d. reattanti della fase acuta (VES o PCR)
 - e. attività globale di malattia, secondo il paziente
5. Nel conteggio articolare su 28 distretti, quali tra le seguenti sedi non vengono valutate?
 - a. spalle
 - b. ginocchia
 - c. tibiotarsiche
 - d. piccole articolazioni dei piedi
 - e. C+D

6.2 L'analisi del liquido sinoviale

Leonardo Punzi

L'analisi del liquido sinoviale (LS) costituisce una delle indagini più importanti in Reumatologia, spesso insostituibile per la diagnosi delle artropatie, soprattutto nelle artriti da microcristalli o nelle artriti settiche. Inoltre, quest'analisi consente di ottenere importanti informazioni su ogni tipo di malattia articolare, poiché le alterazioni patologiche che interessano i vari tessuti articolari possono modificare le caratteristiche del LS. L'analisi può avere vari gradi di complessità, spesso dipendenti dall'esperienza dell'operatore e delle attrezzature di cui si dispone. In questo capitolo ci occuperemo delle indagini più semplici, che poi sono anche le più utili a scopo diagnostico. Queste possono essere suddivise nelle seguenti categorie: a) indagini macroscopiche, che prendono in considerazione le proprietà fisico-chimiche; b) citologia; c) ricerca cristalli; d) ricerca microrganismi; e) altre indagini particolari.

Indagini macroscopiche (proprietà fisico-chimiche)

Appena aspirato, il LS consente di valutare innanzitutto due parametri di facile interpretazione: il volume di liquido e l'insieme delle caratteristiche fisico-chimiche. In un'articolazione normale, anche di grandi dimensioni, sono generalmente da considerarsi patologiche quantità superiori ai 2 ml. Non sembra che l'utilità diagnostica del volume abbia rilievo, sebbene sia stato osserva-

to come i maggiori volumi di versamento si ritrovano spesso nell'artrite psoriasica (AP).

Un LS normale è trasparente al punto da permettere la lettura di un foglio scritto, quando questo viene posto dietro la provetta contenente il LS. Può inoltre essere incolore, ma più spesso presenta un colore leggermente paglierino ed ha una viscosità simile a quella dell'albume d'uovo a cui spesso è stato paragonato. Gli aspetti del LS possono variare a seconda del grado di infiammazione in modo così caratteristico da permettere una classificazione abbastanza scolastica delle varie tipologie (**Tabella 6.2**).

L'aumento della cellularità ed i prodotti della citolisi alterano sia la limpidezza del LS rendendolo torbido, sia il colore, che può apparire giallo-verdastro quando il numero di cellule supera i 50.000/mm³. Questo rilievo deve far sospettare un'artrite infettiva ed è quindi un'indicazione assoluta all'esame colturale. Un liquido può anche rivelare un ematoma, che può verificarsi soprattutto dopo trauma oppure in corso di artriti da microcristalli o grave artrosi, soprattutto in pazienti trattati con anticoagulanti.

Il LS può risultare torbido anche per presenza di elementi particolari, quali i *rice bodies*. Si tratta di corpuscoli che si ritrovano spesso - ma non solo - nell'artrite reumatoide (AR) e che sono costituiti da fibrina, fibronectina e collagene maturo, che si dispongono attorno a frammenti di membrana sinoviale contenenti un discreto numero di cellule mononucleate. La viscosità, strettamente legata alla presenza dell'acido ialuronico, si può apprezzare in modo utilmente agevole,

Tabella 6.2 – Principali caratteristiche del liquido sinoviale (LS) in relazione al grado di infiammazione.

	Non infiammatorio	Moderatamente infiammatorio	Francamente infiammatorio	Settico
Volume	variabile	variabile	variabile	variabile
Colore	Incolore/paglierino	Paglierino/citrino	Citrino/Oro bianco gesso (abbondante presenza di cristalli)	Citrino/Oro-arancio- rosso (presenza di globuli rossi)/Giallo verdastro purulento
Viscosità	Conservata	Leggermente ridotta	Ridotta	Molto ridotta In caso di LS purulento, il numero elevato di leucociti può determinare una viscosità elevata
Aspetto	Limpido	Sublimpido	Torbidito/ opalescente/con rice bodies	Morbido/lattescente
Globuli bianchi/ mm³	< 2.000	2.000-5.000	5.000-50.000	> 50.000
Affezioni più frequenti di questo gruppo	Artrosi Osteocondrite Trauma	LES Sclerodermia SVNP Artropatia cronica da PFCD	Artrite Reumatoide Artrite Psoriasica Gotta Pseudogotta Artrite Reattiva	Artrite Infettiva Artrite Reumatoide (talvolta) Gotta (talvolta)

LES=Lupus Eritematoso Sistemico; SVNP=Sinovite VilloNodulare Pigmentosa; PFCD=PiroFosfato di Calcio Diidrato.

anche se grossolano, valutando la forza necessaria a far fuoriuscire il LS dalla siringa od osservando la lunghezza del filamento quando esce dalla siringa. È considerato un po' obsoleto e macchinoso da eseguire il classico «test del coagulo di mucina», che si effettua cimentando il LS con acido acetico.

Analisi citologica

Per una corretta interpretazione delle caratteristiche infiammatorie del LS, si procede generalmente ad una valutazione della sua «cellularità» intesa sia come stima del numero totale di cellule (conta totale), sia come conteggio della percentuale delle varie popolazioni presenti (conta differenziale). Di solito la conta totale si effettua con una camera emocitometrica preparando il campione secondo la metodica standard. La conta totale

viene espressa come numero totale di globuli bianchi (GB) per mm³ e si ritiene patologica una presenza superiore ai 100 GB/mm³. Come si può vedere nella **Tabella 6.2**, il LS può essere differenziato in vari tipi, a seconda del grado di infiammazione. In termini generali, il LS di pazienti con artropatie «non infiammatorie» contiene meno di 2000 GB/mm³, mentre al di sopra di questo valore il LS è considerato «infiammatorio». Generalmente le artriti più importanti (AR, gotta, pseudogotta, artrite psoriasica, artrite reattiva, ecc) hanno un numero di GB>10.000/mm³.

Ricerca cristalli

Si tratta di un esame fondamentale, spesso insostituibile, per la diagnosi delle artropatie. La ricerca dei cristalli si esegue su una goccia

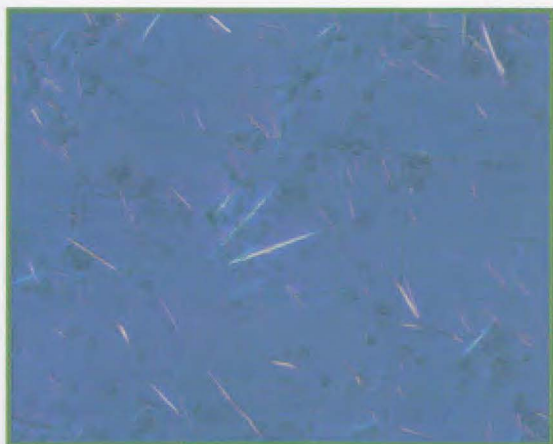


Figura 6.6 – Cristalli intra ed extracellulari di urato monosodico, aghiformi, che al microscopio a luce polarizzata, risultano fortemente birifrangenti e con compensatore rosso di primo ordine esibiscono elongazione negativa.

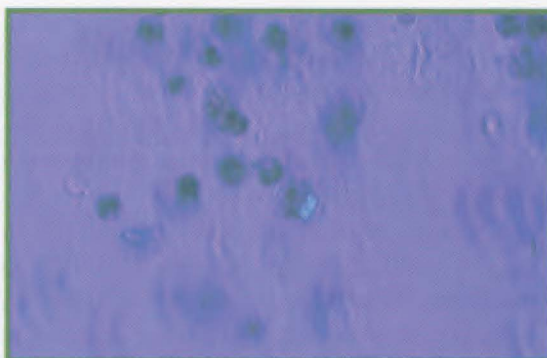


Figura 6.7 – Cristallo intracellulare di pirofosfato di calcio diidrato, a parallelepipedo, che al microscopio a luce polarizzata risultano debolmente birifrangenti e con compensatore rosso di primo ordine esibiscono un'elongazione positiva.

di LS fresco che, posta su un vetrino portaoggetto, viene esaminata al microscopio. In linea generale è necessario un microscopio a luce polarizzata, che permette di rivelare la birifrangenza e che, se corredato da un compensatore rosso di primo ordine, consente di determinare un'altra proprietà ottica: l'elongazione. I cristalli più importanti da individuare sono quelli di urato monosodico (UMS) e

di pirofosfato di calcio diidrato (PDCD), rispettivamente responsabili della gotta e della pseudogotta o condrocalcinosi. I primi hanno generalmente forma ad ago, hanno forte birifrangenza, ed elongazione negativa, mentre i secondi hanno forma a parallelepipedo o romboidale e debole birifrangenza ed elongazione positiva (**Tabella 6.3**) (**Figure 6.6 e 6.7**). Sebbene nel LS sia possibile ritrovare numerosi altri cristalli, l'importanza del loro

Tabella 6.3 – Caratteristiche dei principali cristalli ritrovabili nel liquido sinoviale.

	Dimensioni	Forma	Birifrangenza	Elongazione esibita con il compensatore
Urato monosodico	1-20 mm	Aghiformi	Fortemente birifrangenti	Negativa
Pirofosfato di calcio diidrato	1-20 mm	Parallelepipedi/ Romboidali	Debolmente birifrangenti	Positiva
Idrossiapatite	Submicroscopici	Formano piccoli ammassi amorfi	Non birifrangenti	
Colesterolo	5-40 mm	Piccole lastre sovrapposte con una tacca in un angolo	Moderatamente birifrangenti	Positiva
Lipidi	1-20 mm	Tondeggianti	Fortemente birifrangenti	Positiva. A "croce di Malta"
Ossalato di calcio	5-30 mm	Poligoni piramidali	Birifrangenti	Positiva

ruolo è dubbia dal punto di vista diagnostico. Fra i più frequenti vi sono i cristalli di apatite contenenti calcio, i quali sono raramente birifrangenti. Per cui, il modo più opportuno per individuarli, peraltro non con assoluta certezza, è quello della colorazione del vetrino mediante il "rosso di alizarina". L'affezione in cui può risultare diagnostico il ritrovarli è la cosiddetta *Milwaukee shoulder-knee syndrome*, caratterizzata da una progressione distruttiva rapidissima che colpisce gli anziani, soprattutto di sesso femminile.

Esame microbiologico

Altra indagine che può essere considerata patognomonica, capace cioè di indicare con certezza la diagnosi, è l'esame colturale che va richiesto ogni volta che vi sia un sospetto clinico o quando l'aspetto, il colore ed il numero di leucociti (eccedenti i $50.000/\text{mm}^3$) del LS inducono ad ipotizzare un'artrite settica. È bene precisare che anche la tecnica di raccolta del LS e le modalità di invio al laboratorio di microbiologia, da effettuarsi immediatamente dopo l'aspirazione, sono essenziali per un buon esito dell'indagine.

Indagini particolari

Solitamente non vengono eseguite "di routine", ma possono servire per approfondimenti di tipo diagnostico o per ricerche sulla fisiopatologia articolare. Fra queste, utili per determinare il grado di infiammazione sono la concentrazione proteica, che aumenta nelle artriti grazie ad un incremento della permeabilità sinoviale alle proteine, e il dosaggio di alcuni enzimi, fra cui le metalloproteasi.

Lettere consigliate

- Punzi L. Analisi del liquido sinoviale. Aspetti speciali. *Reumatismo* 1998; 50 (suppl 3): 317-20.
- Punzi L. Manuale di Analisi del Liquido Sinoviale. EDIMES Ed Pavia, 2a ed. 2005.
- Punzi L, Ruffatti A. Principali indagini di laboratorio. In Todesco S. e Gambari P.F., *Malattie reumatiche*. Milano, Mc Graw and Hill, 3a ed. 2002, pp 65-82.
- Schumacher HR Jr, Reginato AJ Eds. *Atlas of synovial fluid analysis and crystal identification*. Lea & Febiger, Malvern, USA, 1991.

Test di autovalutazione

- Il liquido sinoviale è considerato non infiammatorio quando i globuli bianchi sono:
 - <10.000
 - <50.000
 - <2.000
- I cristalli di urato monosodico hanno:
 - birifrangenza debole ed elongazione negativa
 - birifrangenza forte ed elongazione negativa
 - birifrangenza forte ed elongazione positiva
- I cristalli di pirofosfato di calcio diidrato hanno:
 - birifrangenza debole ed elongazione negativa
 - birifrangenza forte ed elongazione negativa
 - birifrangenza debole ed elongazione positiva
- In quale di queste condizioni l'emartro è inusuale:
 - artrite reumatoide
 - sinovite villonodulare
 - artropatia da pirofosfato di calcio

6.3 L'imaging in Reumatologia

Walter Grassi

A partire dagli anni '80 le rilevanti innovazioni nel campo della diagnostica per immagini hanno radicalmente mutato il tradizionale approccio al malato "reumatico". Oltre all'affermarsi di metodiche quali la tomografia computerizzata (TC), la risonanza magnetica (RM), la tomografia ad emissione di positroni, si è registrato un costante affinamento di tecniche "convenzionali" quali l'ecografia, la scintigrafia, la capillaroscopia.

Le diverse tecniche di imaging possono svolgere un ruolo determinante nella diagnosi, nella documentazione delle lesioni anatomiche (sede, natura, entità, estensione, stadio evolutivo), nel monitoraggio della evoluzione della malattia, nella valutazione della risposta al trattamento e nella guida all'artrocentesi, alla biopsia ed alla terapia loco-regionale.

Un corretto impiego delle diverse metodiche oggi disponibili comporta la necessità di un'ampia base di conoscenze di tipo multidisciplinare ed una collaborazione molto stretta tra specialisti di aree diverse. L'ampia possibilità di scelta tra le numerose metodiche di indagine rende più agevole, infatti, l'iter diagnostico delle malattie dell'apparato locomotore, ma può comportare errori, dai quali derivano conseguenze di non trascurabile rilievo (inutile esposizione a radiazioni ionizzanti, mancata o ritardata diagnosi, incremento della spesa sanitaria, ecc.).

Radiologia tradizionale

La radiologia tradizionale riveste un ruolo centrale in campo diagnostico e nel monito-

raggio delle malattie di interesse reumatologico e rappresenta, nella maggior parte dei casi, l'indagine irrinunciabile di primo livello per lo studio dell'apparato locomotore.

L'esame radiologico "standard" consente di valutare la morfologia e la struttura dei capi ossei e può fornire una rapida soluzione ai quesiti diagnostici in un'ampia gamma di condizioni cliniche. La cartilagine non è direttamente visualizzabile, anche se lo spessore cartilagineo può essere indirettamente valutato dalle modificazioni di ampiezza della rima articolare (ad es., nelle radiografie sotto carico del ginocchio).

L'analisi "tradizionale" delle immagini radiologiche è di tipo qualitativo (presenza/assenza di anomalie e valutazione non standardizzata della loro entità). Per alcune affezioni (artrite reumatoide, ad es.) sono stati codificati diversi criteri di lettura semiquantitativa dei radiogrammi, che consentono, oltre ad una maggiore riproducibilità di giudizio, un'accurata valutazione del decorso di malattia (indice di Larsen, indice di Sharp, ad es.).

Sui radiogrammi vanno attentamente ricercati i segni diretti ed indiretti di alterazioni a carico dei tessuti molli, della cartilagine articolare e dell'osso.

Le *alterazioni dei tessuti molli* possono presentare espressioni radiologiche di tipo diverso. Nell'artrite reumatoide, ad es., sui radiogrammi della mano (specie se effettuati su pellicola mammografica e con particolari tecniche di esposizione e di ingrandimento diretto delle immagini) si può rilevare agevolmente anche la tumefazione dei tessuti molli peri-articolari. Tali metodiche non

consentono, tuttavia, la differenziazione fra distensione della capsula articolare ed edema flogistico dei tessuti molli extra-capsulari.

Un caratteristico ispessimento dei tessuti molli legato al deposito di cristalli di urato (*tofì*) si rileva nei pazienti affetti da gotta. Anche se l'urato di sodio è radiotrasparente, i voluminosi depositi tofacei possono apparire come irregolari e dense nubecole. La radio-opacità è direttamente proporzionale alla compattezza degli aggregati di cristalli di urato. I depositi tofacei possono determinare la comparsa di erosioni caratteristicamente periarticolari e generalmente ben più distanti dalla rima articolare rispetto a quelle dell'artrite reumatoide. La tumefazione dei tessuti molli periarticolari è tipicamente asimmetrica a differenza di quella indotta dalla sinovite reumatoide. Alla periferia dei depositi tofacei può rilevarsi una rigogliosa reazione osteofitica.

Calcificazioni dei tessuti molli possono rilevarsi in una eterogenea gamma di affezioni. Nella sclerosi sistemica, ad es., è frequente il riscontro di calcificazioni sottocutanee di forma diversa. Nella condrocalcinosi, invece, il deposito di cristalli di pirofosfato diidrato di calcio si osserva soprattutto a livello dei menischi, del legamento triangolare del carpo, della capsula articolare, dei dischi intervertebrali e della sinfisi pubica. La presenza di calcificazioni può essere documentata anche a livello della cartilagine ialina, dei tendini e delle entesi. Nella periartropatia della spalla è frequente l'osservazione di calcificazioni talora voluminose a livello delle strutture che compongono la cuffia dei rotatori.

Anche se la cartilagine non può essere direttamente visualizzata, la presenza di un consistente danno cartilagineo si manifesta con una *riduzione dello spessore della rima articolare*, che risulta caratteristicamente asimmetrico nell'artrosi ed uniforme nei reumatismi infiammatori cronici.

Le modificazioni di spessore della rima articolare sono condizionate dall'allineamento dei capi ossei. A livello del ginocchio, ad es., una riduzione dello spessore dell'emiri-

ma mediale è caratteristica della gonartrosi nei soggetti con *genu varum*. Per una corretta valutazione delle modificazioni della rima articolare femoro-tibiale l'esame radiologico va effettuato "sotto carico" (**Figura 6.8**).

In alcune condizioni la rima articolare può apparire più ampia che di norma. Questo *pseudo-slargamento* dell'interlinea articolare caratterizza l'impegno precoce delle articolazioni sacro-iliache in corso di spondilite anchilosante ed è legato al riassorbimento dei margini ossei, secondario alla flogosi.

Le *erosioni ossee* costituiscono le più caratteristiche espressioni radiologiche dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica. Sul piano cronologico esse sono generalmente precedute da tumefazione dei tessuti molli e osteopenia "focale". Col progredire della malattia, le erosioni possono ampliarsi fino a quadri di esteso riassorbimento osseo (**Figura 6.9**).

Gli *osteofiti* sono tipici dell'artrosi. La loro sede più frequente è alla periferia dell'articolazione, specie a livello delle aree di minor carico (osteofiti marginali), ma possono osservarsi anche all'interno dell'articolazione o a livello della capsula articolare.

Gli osteofiti possono essere di varie dimensioni. Va sottolineato che non vi è alcun rapporto tra dimensioni degli osteofiti dei corpi vertebrali ed entità della sintomatologia. L'assenza di osteofiti non costituisce un criterio di esclusione di artrosi, così come la loro presenza "isolata" non ne convalida la diagnosi.

Gli osteofiti non vanno confusi con l'ossificazione delle inserzioni tendinee, legamentose e capsulari, osservabili nell'iperostosi scheletrica idiopatica diffusa (pseudo-osteofiti), nella spondilite anchilosante (sindesmofiti), nell'artrite psoriasica (para-sindesmofiti). Tali ossificazioni (comunemente definite *entesofiti*) possono costituire l'espressione di processi degenerativi e/o dismetabolici o rappresentare l'esito di processi infiammatori.

Nelle spondiloartriti sieronegative, il processo flogistico a livello delle entesi, oltre alla formazione di entesofiti, può innescare un processo erosivo di varia entità, spesso ben

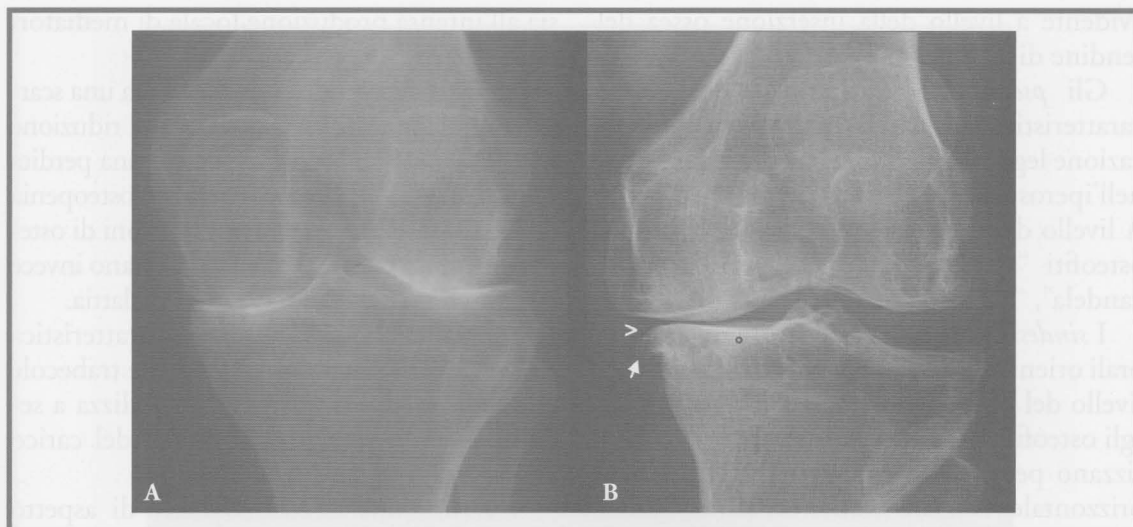


Figura 6.8 – Radiologia convenzionale. A: Artrite reumatoide in stadio avanzato. L'anomalia dominante è rappresentata dalla riduzione simmetrica della rima articolare, mentre nella gonartrosi (B) la riduzione dell'interlinea articolare è caratteristicamente asimmetrica (>). La sclerosi dell'osso sottocondrale (°) e gli osteofiti (->) sono le altre tipiche espressioni del processo artrosico e risultano ben evidenti nei pazienti con gonartrosi in stadio avanzato, associata con alterazioni dell'asse femoro-tibiale (valgismo o varismo).



Figura 6.9 – Radiologia convenzionale. A: Artrite reumatoide. Erosioni ossee a margini netti (>). B: Artrite psoriasica. Erosioni ossee associate con aspetti di reazione ossea proliferativa (>). C: Osteoartrosi primaria delle interfalangee distali caratterizzata dalla presenza di osteofiti e riduzione asimmetrica della rima articolare (noduli di Heberden) (->). D: Osteoartrosi primaria delle interfalangee prossimali (noduli di Bouchard) con presenza di voluminosi osteofiti (->). E: Artrite psoriasica con esteso ed avanzato impegno della interfalangea prossimale (scomparsa della interlinea articolare, erosioni ed espressioni di proliferazione ossea).

evidente a livello della inserzione ossea del tendine di Achille.

Gli *pseudo-osteofiti* sono un'espressione caratteristica del rigoglioso processo di ossificazione legamentosa e tendinea che si osserva nell'iperostosi scheletrica idiopatica diffusa. A livello del rachide, sono rilevabili pseudo-osteofiti "a ponte romano", "a fiamma di candela", "a becco di pappagallo", ecc.

I *sindesmofiti* sono ossificazioni paravertebrali orientate verticalmente, che si rilevano a livello del bordo esterno dell'anulus fibrosus (gli osteofiti artrosici, a tale livello, si caratterizzano per l'orientamento prevalentemente orizzontale) (Figura 6.10).

I *para-sindesmofiti* sono caratteristici delle altre spondiloartriti sieronegative (artrite psoriasica, soprattutto) e si distinguono dai sindesmofiti per la più larga base di impianto a livello vertebrale.

Le modificazioni di forma dei capi ossei possono costituire l'espressione di processi di tipo diverso (infiammatori, dismetabolici, neoplastici, ecc.). Nei pazienti con spondilite anchilosante, ad es., si può rilevare una caratteristica "squadratura" del profilo dei corpi vertebrali (*squaring*) nelle proiezioni laterali della colonna. La scomparsa del normale aspetto concavo del corpo vertebrale è conseguente ad un processo di osteite, che determina un riassorbimento osseo a livello dei margini vertebrali inferiore e superiore. Nei pazienti con malattia ossea di Paget, invece, i distretti ossei colpiti dall'anarchico processo di rimaneggiamento osseo presentano un'eterogenea gamma di anomalie morfo-strutturali (deformità "a sciabola" della tibia, ispessimento delle ossa craniche, ecc.).

Le alterazioni della struttura ossea vanno sempre ricercate in sede di valutazione dei radiogrammi. Le alterazioni possono essere di tipo sia diffuso (osteoporosi, osteomalacia), sia circoscritto (geodi, osteosclerosi localizzata, osteopenia regionale).

Un'osteoporosi *iuxta-articolare* costituisce espressione fra le più precoci di un processo di sinovite acuta ed è legata sia all'iperemia,

sia all'intensa produzione locale di mediatori della flogosi.

La radiologia tradizionale presenta una scarsa sensibilità per la valutazione della riduzione della massa ossea. Solo a seguito di una perdita di circa il 25% della massa ossea l'osteopenia diviene radiopercepibile. Le espressioni di osteopenia (crolli vertebrali, ad es.) risultano invece evidenti negli stadi avanzati della malattia.

L'*osteosclerosi subcondrale* è caratteristica dell'artrosi. La condensazione delle trabecole al di sotto dell'osso corticale si realizza a seguito di un'alterata distribuzione del carico articolare.

I *geodi* sono aree circoscritte di aspetto pseudo-cistico, ben delimitate da un alone di addensamento, generalmente localizzate a livello dell'osso subcondrale. La loro comparsa è per lo più legata alla penetrazione di liquido e/o di tessuto sinoviale all'interno dell'osso attraverso soluzioni di continuità della cartilagine. I geodi sono rilevabili soprattutto nell'artrosi.

Le modificazioni dell'allineamento dei capi articolari costituiscono una frequente complicanza di numerose affezioni. Nei pazienti con artrite reumatoide, ad es., la combinata presenza di lesioni ossee, capsulari, legamentose e tendinee può determinare una dislocazione talora marcata dei capi articolari fino a quadri di franca lussazione.

L'anchilosi è espressione di un grave ed irreversibile danno articolare. La fusione dei capi ossei (artrite reumatoide, artrite psoriasica) e l'ossificazione dei legamenti (spondilite anchilosante) sono le cause principali di anchilosi ossea.

La presenza di corpi liberi intra-articolari (topi articolari) può realizzarsi a seguito di distacchi di frammenti cartilaginei o può costituire l'espressione di una metaplasia della membrana sinoviale (osteocondromatosi).

La prescrizione di un esame radiografico deve sempre essere attentamente valutata tenendo in considerazione il rapporto costi-benefici. Una quota non trascurabile delle indagini radiologiche eseguite da molti pazienti

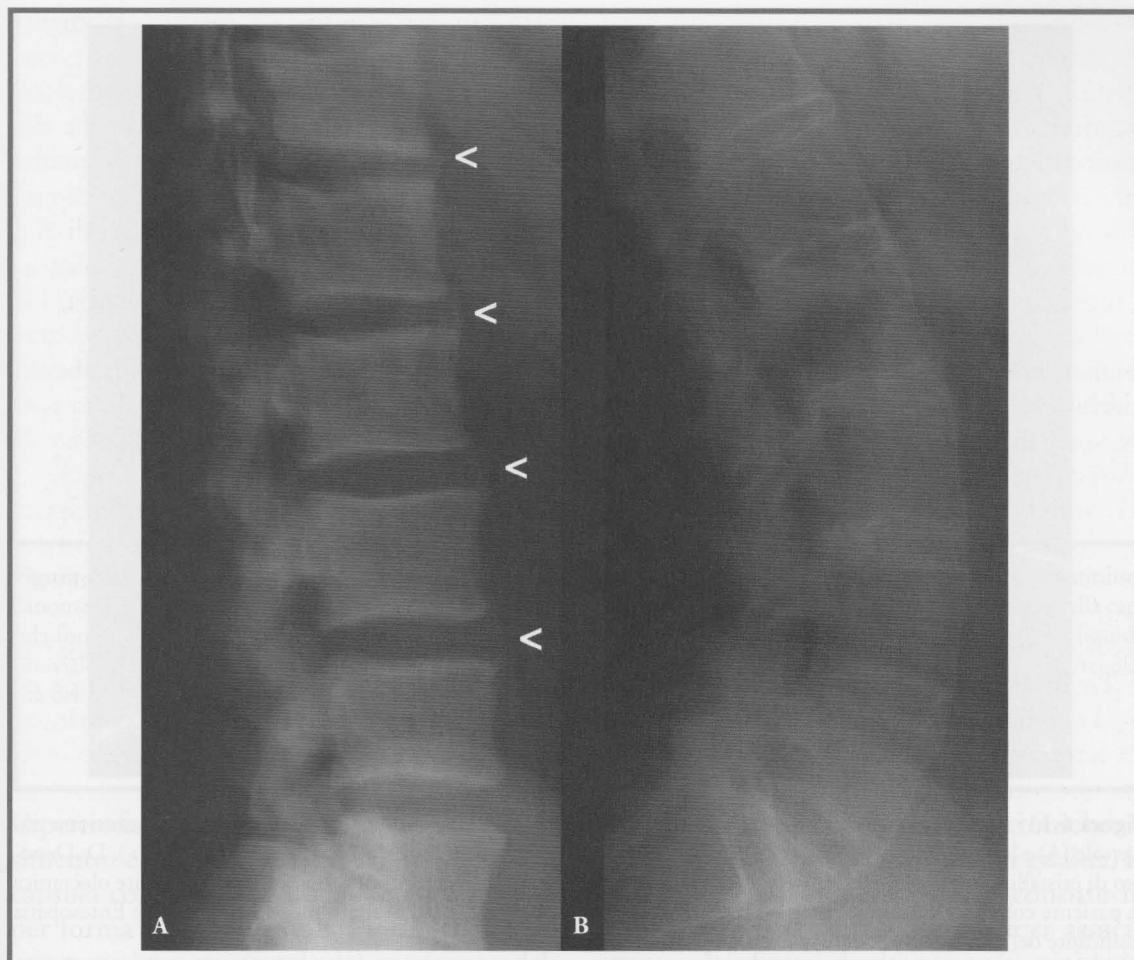


Figura 6.10 – Radiologia convenzionale. A: Spondilite anchilosante caratterizzata dalla presenza di sindesmofiti (>) in diversa fase di sviluppo. B: Spondilite anchilosante in fase avanzata con anchilosi completa del rachide ed osteoporosi diffusa.

risulta del tutto inappropriata. Il rischio legato alla esposizione alle radiazioni ionizzanti non deve mai essere sottovalutato, specie nei soggetti giovani. La dose effettiva di radiazione può essere ampiamente variabile in rapporto al numero di radiogrammi ed alla sede esplorata (un esame radiografico del rachide lombare equivale a 65 esami radiografici del torace).

Ecografia

L'ecografia va riscuotendo crescenti consensi per gli indubbi vantaggi rispetto alle altre metodiche di imaging diagnostico nel-

lo studio dei tessuti molli (basso costo, non invasività, elevata risoluzione spaziale, ripetibilità). L'ecografia consente di rilevare distensioni anche minime della capsula articolare, di individuare la presenza di raccolte liquide intra- e peri-articolari (cisti sinoviali, borsiti, ad es.) e di iperplasia sinoviale (sia a livello delle articolazioni che delle guaine tendinee), di esplorare la struttura interna dei tendini e dei muscoli, di valutare lo spessore ed il profilo della cartilagine articolare e di individuare compressioni ed anomalie morfo-strutturali dei nervi periferici, corpi liberi intra-articolari, pliche sinoviali, alterazioni capsulo-legamentose e meniscali (**Figura 6.11**). Fra

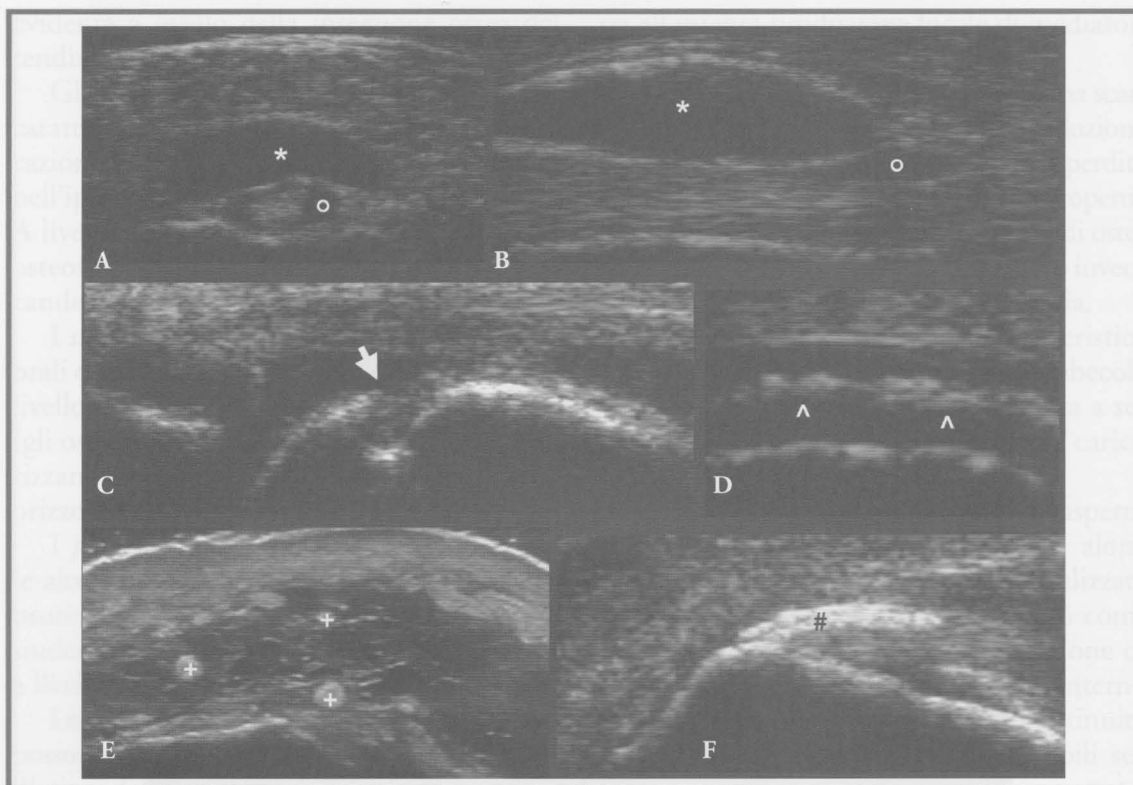


Figura 6.11 – Ecografia. A: Tenosinovite del capo lungo del bicipite (°) e borsite sub-deltoidica (*) in scansione trasversale (A) e longitudinale (B). C: Erosione ossea della testa metacarpale in corso di artrite reumatoide (->). D: Deposito di cristalli di pirofosfato a livello della cartilagine ialina in paziente con condrocalcinosi (>). E: Borsite olecranica in paziente con gotta tofacea. Si noti la presenza di aggregati rotondeggianti di urato monosodico (+). F: Entesopatia ossificante del gomito in paziente con artrite psoriasica (#).

le altre applicazioni di non secondaria rilevanza dell'ecografia in reumatologia figurano lo studio delle parotidi, della cute e dei vasi arteriosi e venosi. L'utilità dell'ecografia non è confinata al solo ambito diagnostico. Specie nelle fasi di esordio di malattia, l'ecografia può consentire un'efficace stadiazione del processo flogistico e/o degenerativo a carico dei tessuti molli con rilevanti applicazioni potenziali nel monitoraggio dell'efficacia della terapia.

L'ecografia consente uno studio rapido ed accurato delle grandi e piccole articolazioni, che possono essere esplorate su più piani. Il profilo dei capi ossei è agevolmente riconoscibile come una banda omogeneamente iperecogena, mentre la capsula articolare può essere individuata seguendo il profilo

del cavo articolare, che appare come un'area ipoecogena di forma variabile fra le diverse articolazioni o nel contesto di una singola articolazione, nei diversi piani di scansione. La cartilagine articolare appare come una banda omogeneamente ipo-anecogena. I margini osteocondrale e condro-sinoviale sono ben definiti. La distensione della capsula costituisce l'anomalia più precoce e caratteristica nei processi di sinovite acuta e cronica. Le caratteristiche ecostrutturali del contenuto della capsula forniscono utili indicazioni in merito allo stadio evolutivo della flogosi. L'omogenea anecogenicità del liquido sinoviale è espressione di sinovite "essudativa". L'ecografia ha rivelato una maggiore sensibilità, rispetto all'esame radiologico "convenzionale" nella individuazione di erosioni ossee.

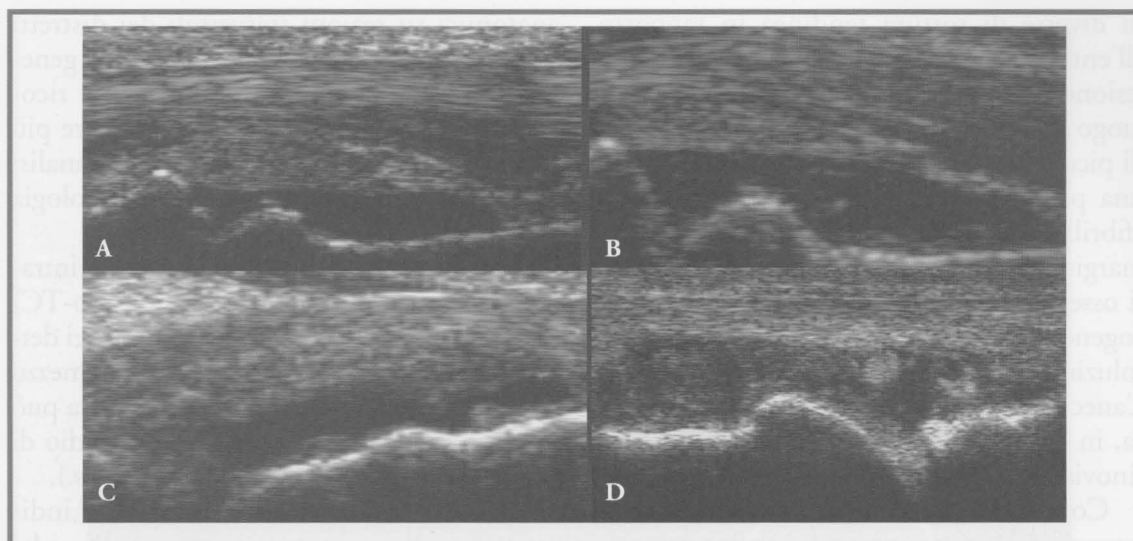


Figura 6.12 – Ecografia delle articolazioni metacarpo-falangee. La distensione della capsula articolare costituisce l'anomalia più precoce nei processi di sinovite acuta e cronica. Le caratteristiche ecostrutturali del contenuto della capsula forniscono utili indicazioni in merito allo stadio evolutivo della flogosi. La omogenea anecogenicità del liquido sinoviale è espressione di sinovite "essudativa" (A). L'ipertrofia sinoviale si manifesta con l'ispessimento e/o l'irregolarità del profilo della capsula con vegetazioni alquanto eterogenee per forma e distribuzione (B, C, D).

L'ipertrofia sinoviale si manifesta con l'ispessimento e/o l'irregolarità del profilo della capsula con vegetazioni alquanto eterogenee per forma e distribuzione (**Figura 6.12**). Le caratteristiche strutturali del contenuto della capsula articolare possono risultare utili ai fini diagnostici. Nei pazienti con artropatie da microcristalli (gotta, condrocalcinosi) si osserva, ad es., la presenza di *spot ecogeni mobili* nel contesto del liquido sinoviale che distende la capsula articolare, indicativi della presenza di aggregati di cristalli (individuabili con le sonde con potere di risoluzione nell'ordine di 1/10 di mm). Nell'artrite settica, il liquido sinoviale presenta una fine ed omogenea granulazione ecogena.

L'ecografia può essere considerata la metodica di elezione per lo studio dei tendini, le cui caratteristiche morfologiche e strutturali risultano agevolmente valutabili. La distensione della guaina tendinea, la perdita della normale ecostruttura "fibrillare" del tendine e la perdita di definizione dei margini tendinei sono le anomalie che caratterizzano le

tendiniti e le tenosinoviti acute e croniche. A livello dei tendini non provvisti di guaina, la principale espressione di flogosi consiste in un ispessimento del tendine, che si associa con quadri diversi di alterata ecogenicità, in rapporto alla durata della flogosi, alla sede interessata ed alle caratteristiche anatomiche intrinseche del tendine. Nei processi di flogosi di recente insorgenza si osserva in genere una riduzione diffusa della ecogenicità del tendine riconducibile all'edema intratendineo. La riduzione di ecogenicità si estende non di rado anche a livello dei tessuti molli peritendinei.

Specie in corrispondenza del tendine di Achille, possono riscontrarsi quadri di peritendinite diffusa con edema del peritenonio e dei tessuti molli circostanti. Nei pazienti con ipercolesterolemia familiare si possono rilevare quadri di tendinosi conclamata (estese e disomogenee alterazioni della ecogenicità, espressione di calcificazioni intratendinee). Sia nelle tendiniti croniche che nelle tendinosi possono rilevarsi espressio-

ni diverse di rottura tendinea in rapporto all'entità, all'estensione ed alla durata della lesione. Le rotture iniziali circoscritte danno luogo a quadri di minima frammentazione di piccoli gruppi di fibrille, che determinano una perdita della caratteristica ecostruttura "fibrillare" del tendine ed un'interruzione del margine esterno. Con l'evolvere del processo si osserva la comparsa di irregolari aree anecogene che costituiscono l'espressione di una soluzione di continuità delle fibre collagene. L'anecogenicità può essere legata alla presenza, in corrispondenza di tali aree, di liquido sinoviale, di sangue o di tessuto adiposo.

Con le tecniche di color e power-Doppler è possibile un'accurata analisi della perfusione dei tessuti molli che risulta preziosa per l'individuazione delle aree di flogosi attiva e per il monitoraggio della terapia.

L'ecografia articolare può consentire di valutare l'evoluzione del danno cartilagineo, in una fase che precede la comparsa sia delle manifestazioni cliniche, sia di quelle radiologiche.

I principali limiti dell'ecografia consistono nel fatto che si tratta di una metodica "operatore-dipendente". Per alcuni distretti, inoltre, (articolazione coxo-femorale, ad es.), l'esplorazione delle superfici articolari può risultare particolarmente limitata per la mancanza di adeguate "finestre acustiche".

Proprio per il suo carattere di metodica "operatore-dipendente", l'impiego dell'ecografia in campo reumatologico non può prescindere da un'approfondita conoscenza dei lineamenti anatomico-clinici delle diverse malattie reumatiche. Per tale motivo, l'ecografia articolare si configura come metodica destinata alla diretta gestione da parte del reumatologo. Infatti, la quantità ed il valore delle informazioni che l'ecografia articolare può fornire, sono strettamente legati al contesto clinico.

Tomografia computerizzata

La tomografia computerizzata (TC) consente un'accurata valutazione di fini dettagli

anatomici su sezioni trasversali dei distretti esplorati. Grazie agli apparati di ultima generazione è possibile, inoltre, una fedele ricostruzione tridimensionale delle strutture più complesse, che permette un'accurata analisi di particolari non valutabili con la radiologia tradizionale (**Figura 6.13**).

La TC effettuata dopo iniezione intra-articolare di mezzo di contrasto (artro-TC) consente una più accurata valutazione dei dettagli anatomici rispetto alla TC senza mezzo di contrasto. Il ricorso a questa metodica può risultare particolarmente utile nello studio di articolazioni "complesse" (la spalla, ad es.).

La TC ha trovato, inoltre, un'utile indicazione nella valutazione quantitativa del contenuto minerale osseo a livello vertebrale (TC quantitativa).

Tra le principali indicazioni della TC in campo reumatologico figurano: la stenosi del canale lombare, lo studio dell'impegno del rachide cervicale nell'artrite reumatoide (specie a livello C1-C2), lo studio delle articolazioni sacro-iliache nelle spondiloartriti siero-negative.

Risonanza magnetica

La risonanza magnetica (RM) trova molte indicazioni in campo reumatologico per la sua capacità di consentire un'accurata valutazione dell'anatomia e della fisiologia dei tessuti molli. La RM permette di valutare le strutture esplorate su più piani: coronale, sagittale ed assiale.

La RM trova elettiva indicazione nello studio di sedi anatomiche difficilmente esplorabili con altre metodiche. Un esempio è rappresentato dalla valutazione dell'impegno del rachide cervicale in corso di artrite reumatoide per la individuazione di erosioni ossee e del panno sinoviale che può formarsi tra l'arco anteriore dell'atlante ed il dente dell'epistrofeo.

Le ernie discali a livello del tratto cervicale e lombare possono essere agevolmente visualizzate sia nelle scansioni sagittali sia in quelle assiali. La RM consente di visualizzare

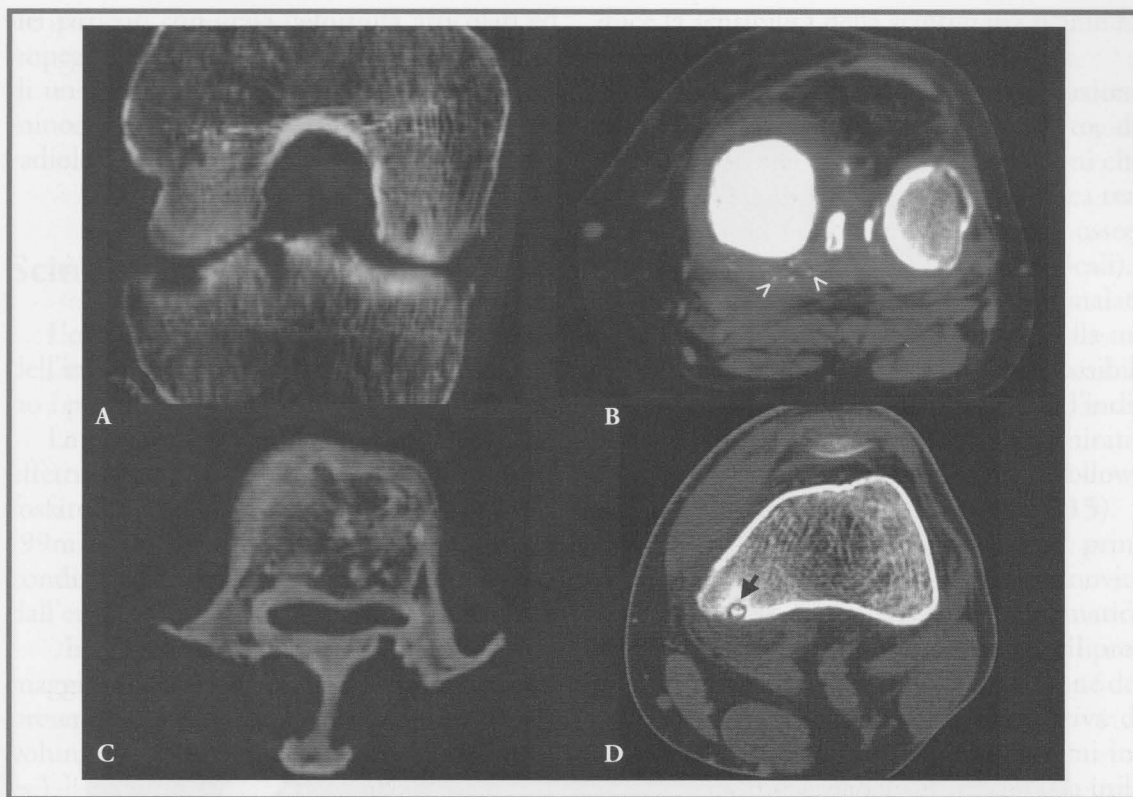


Figura 6.13 – Tomografia computerizzata. A: Estese aree multiple di riassorbimento osseo in corso di artrite settica del ginocchio. B: Calcificazioni meniscali (>) in soggetto con condrocalcinosi. C: Avanzato sovvertimento morfologico con stenosi del canale midollare (malattia ossea di Paget). D: Osteoma osteoide con il caratteristico “nidus” calcificato (->).

direttamente la presenza di “materiale discale” a livello dello spazio epidurale e gli effetti meccanici che ne conseguono (“impronta” sul sacco durale, dislocazione delle radici in corrispondenza dei forami di coniugazione). Per una più accurata valutazione morfometrica dell'ernia è indicato l'impiego di mezzo di contrasto (gadolinio).

Nella stenosi del canale lombare la RM consente un'utile integrazione dei rilievi della TC. Le immagini ottenute sui piani sagittali rivestono particolare valore (immagine “mielografica” del canale midollare).

Nello studio delle articolazioni non assiali, la RM ha rivelato una più elevata sensibilità nella individuazione delle erosioni e delle cisti subcondrali rispetto alla radiologia “tradizionale”. Ciò può giustificare l'impiego nei pazienti con malattia ad impronta clini-

camente aggressiva, allo scopo di attuare un pronto ed adeguato trattamento, prima che l'impronta distruttrice si manifesti all'indagine radiologica tradizionale.

La RM può consentire, inoltre, l'individuazione di espressioni caratteristiche e precoci della malattia, che sfuggono all'esame radiologico tradizionale (distensione della capsula articolare, alterazioni osteo-cartilaginee, osteonecrosi asettica, alterazioni tendinee, atrofia muscolare) (**Figura 6.14**).

L'impiego di mezzi di contrasto paramagnetici per somministrazione endovenosa consente, inoltre, di operare una chiara distinzione tra versamento e sinovite e tra panno subcondrale e sclerosi subcondrale. Inoltre, il panno riccamente vascolarizzato delle sinoviti “attive” può essere differenziato dal panno “fibrinoso” delle fasi inattive della malattia.



Figura 6.14 – Risonanza magnetica. A: Sinovite reumatoide in stadio avanzato con versamento e proliferazione sinoviale pluricompartimentale, riduzione della rima articolare, erosioni dell'osso sottocondrale. B: Marcato ed esteso edema osseo (*) in paziente con fascite plantare (spondilite anchilosante). C: Marcata alterazione di segnale della testa femorale indicativa di osteonecrosi della testa femorale (>). D: Ernia discale che determina una netta compressione midollare.

La RM consente la visualizzazione della cartilagine articolare e può, quindi, trovare un'utile indicazione nelle fasi precoci dell'artrosi. Con le convenzionali modalità di acquisizione le informazioni ottenibili sono tuttavia alquanto limitate.

La RM è controindicata in portatori di un'ampia gamma di corpi metallici o di dispositivi ad attivazione magnetica o elettrica quali: clip vascolari, pace-maker, elettrodi endocorporei, alcuni tipi di impianti cocleari, protesi stapediali metalliche, spirali metalliche, protesi del cristallino, corpi estranei ferromagnetici intracranici, endoculari, vascolari.

Il ricorso alla RM va attentamente valutato, caso per caso, in soggetti claustrofobici, nei pazienti psichiatrici, nei portatori di artro-

protesi ed in una serie di altre condizioni che possono determinare la formazione di artefatti (filì metallici di sutura, frammenti metallici residui da strumenti chirurgici, alcuni cosmetici, impossibilità di mantenersi immobili).

Il limite principale della RM è rappresentato dalla più limitata capacità di documentazione delle alterazioni ossee rispetto alla TC. Fra le eccezioni di rilievo a questa regola figurano l'algodistrofia e l'osteonecrosi della testa femorale.

La RM può consentire, inoltre, di individuare la presenza di fratture da stress (specie a livello del femore) che sfuggono all'esame radiologico tradizionale.

Altri limiti della RM sono rappresentati dai costi elevati, dal non agevole posizionamento

dei pazienti con gravi deformità articolari ed impegno polidistrettuale, dalla valutazione di un solo distretto articolare alla volta, dalla minore risoluzione spaziale rispetto all'esame radiologico ad alta definizione.

Scintigrafia

L'elevata sensibilità e la visione d'insieme dell'intero apparato locomotore costituiscono i principali vantaggi della scintigrafia.

La scintigrafia ossea ed articolare viene effettuata per lo più con polifosfati (pirofosfato, difosfonati) marcati con Tecnezio (^{99m}Tc), la cui fissazione è prevalentemente condizionata dal grado di vascolarizzazione e dall'entità del rimaneggiamento osseo.

In condizioni normali si registra una maggiore captazione a livello dei distretti che presentano un maggiore rapporto superficie/volume (osso trabecolare juxta-articolare, ad es.).

Il ricorso alla scintigrafia "dinamica" (o trifasica) consente una più accurata valutazione delle condizioni di vascolarizzazione dei distretti esplorati. Nelle artropatie ad impronta flogistica dominante l'aumentata captazione sarà evidente nelle tre fasi di rilevazione, mentre nelle artropatie ad impronta "degenerativa" l'aumento di captazione risulterà dominante nella fase finale dell'indagine.

La scintigrafia ossea con ^{99m}Tc non consente di distinguere un'artrite settica da un'artrite di altra natura. L'impiego di altri composti (^{67}Ga citrato, immunoglobuline G marcate con ^{99m}Tc o con ^{111}In idio) può risultare utile per una più selettiva visualizzazione di alcuni processi (osteomieliti, ad es.).

La scintigrafia articolare con immunoglobuline marcate con ^{99m}Tc consente una valutazione accurata dell'impegno flogistico, che risulta correlabile in misura altamente significativa con gli indici clinici e di laboratorio "convenzionali".

L'uso di antinfiammatori non steroidei ri-

duce la sensibilità della scintigrafia nell'individuare i processi di flogosi attiva.

La scintigrafia trova elettiva indicazione in presenza di dolore osseo circoscritto, da causa ignota e nel sospetto di condizioni che possono sfuggire all'indagine radiologica tradizionale (fratture da stress, metastasi ossee, osteoma osteoide, lesioni ossee multifocali).

Fra le altre indicazioni figurano la malattia ossea di Paget (per la definizione della topografia delle lesioni) e la ricerca di possibili complicanze della chirurgia protesica, l'individuazione della sede di interventi "mirati" sull'osso (biopsia, radioterapia), il "follow-up" dei pazienti neoplastici (**Figura 6.15**).

L'aspecificità costituisce il limite principale della scintigrafia ossea: una sinovite cronica ed un'artropatia post-traumatica possono risultare indistinguibili sotto il profilo scintigrafico, essendo l'iper captazione del radiocomposto essenzialmente indicativa di iperemia in quella sede. Nei reumatismi infiammatori cronici la scintigrafia risulta utile per la definizione della topografia dell'impegno articolare.

In pazienti che presentano anomalie radiologiche di vario tipo a livello di un determinato distretto (in caso di dolore lombare, ad es.), la scintigrafia può risultare utile per determinare la sede delle lesioni attive, che sono alla base della sintomatologia dolorosa. In corrispondenza di una lesione attiva a carico dell'osso si registra, infatti, un incremento della attività osteoblastica e, quindi, una aumentata captazione di ^{99m}Tc -difosfonato.

Nell'osteoporosi, la scintigrafia può risultare indicata per la diagnosi di fratture di recente insorgenza. Una intensa captazione del radionuclide si registra, infatti, entro 48 ore dalla frattura. Tale incremento si mantiene per 6-18 mesi e la scintigrafia può risultare utile, pertanto, per "datare" un crollo vertebrale. La negatività dell'indagine scintigrafica ha valore rilevante nella esclusione di un processo flogistico attivo in soggetti con dolore articolare di incerto significato.

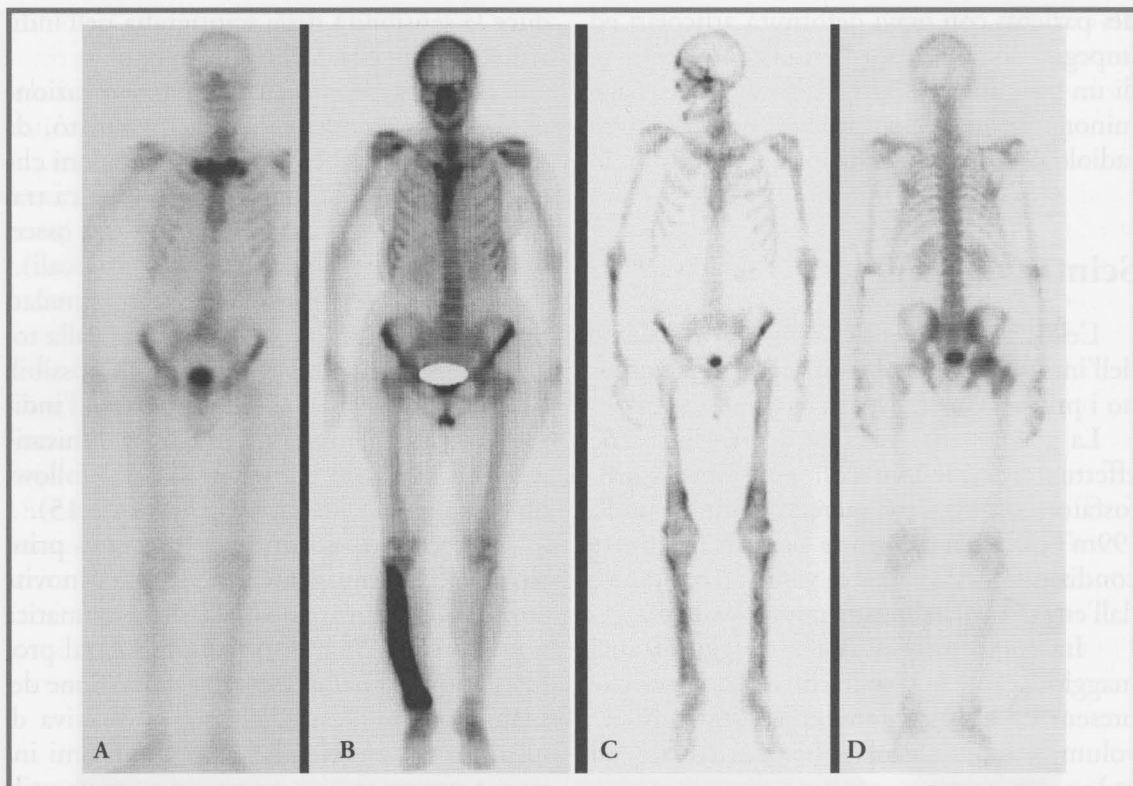


Figura 6.15 – Scintigrafia ossea. A: Ipercaptazione prevalente a livello sterno- claveare (artrite associata a pustolosi palmo-plantare). B: Ipercaptazione estesa a livello tibiale (malattia ossea di Paget). C: Diffusa captazione polidistrettuale a livello periostale in soggetto con osteoartropatia ipertrofica secondaria a neoplasia polmonare. D: Ipercaptazione circoscritta a livello della testa femorale (osteonecrosi della testa femorale).

Tomografia ad emissione di positroni

La tomografia ad emissione di positroni (*single positron emission computed tomography* - SPECT) si è rivelata superiore rispetto alla scintigrafia nel discriminare le spondiloartropatie di natura infiammatoria da quelle "meccaniche". La tomografia ad emissione di positroni ha rivelato, inoltre, interessanti prospettive di applicazione nella diagnosi differenziale delle metastasi vertebrali.

Artrografia

L'artrografia è una metodica di indagine invasiva basata sull'esplorazione radiologi-

ca dopo iniezione all'interno del cavo articolare di una sostanza radio-opaca. L'impiego dell'artrografia è per lo più confinato allo studio del ginocchio e della spalla. L'artrografia è stata utilizzata soprattutto per la diagnosi di lesioni meniscali e di rottura della cuffia dei rotatori della spalla. La crescente diffusione delle altre metodiche di imaging diagnostico (ecografia, TC, RM) ed il carattere invasivo dell'artrografia ne hanno progressivamente limitato l'impiego.

Capillaroscopia periungueale

La capillaroscopia periungueale può essere effettuata con strumenti di vario tipo (of-

talmoscopio, stereomicroscopio, dispositivi di macrofotografia). Nella pratica clinica, lo studio “in vivo” del microcircolo si effettua, per lo più, con l’impiego di uno stereomicroscopio dotato di un dispositivo di illuminazione a luce incidente. Sulla superficie cutanea da esaminare viene applicata una goccia di olio di cedro.

Anomalie capillaroscopiche di tipo diverso sono rilevabili in numerose malattie di interesse reumatologico (sclerosi sistemica, connettivite mista, dermatopolimiosite, fascite eosinofila, sindrome di Sjögren, malattia da cloruro di vinile, fenomeno di Raynaud) e non (diabete mellito, ipertensione, aterosclerosi, malattia da utensili vibranti, acrocianosi, ecc.).

La capillaroscopia periungueale si è imposta come la tecnica più valida per la precoce individuazione della microangiopatia sclerodermica e per la distinzione dei pazienti con

fenomeno di Raynaud “primario” da quelli per i quali il fenomeno di Raynaud rientra nell’ambito delle proteiformi espressioni dei cosiddetti *scleroderma spectrum disorders*. Anomalie capillaroscopiche periungueali possono essere dimostrate in più del 95% dei pazienti con sclerosi sistemica. La capillaroscopia periungueale può risultare utile, inoltre, nel monitoraggio dell’evoluzione della microangiopatia e nella individuazione di “subset” di pazienti con sclerosi sistemica a diversa prognosi.

L’interessamento dei capillari nei soggetti sclerodermici comprende una serie di caratteristiche anomalie morfologiche che possono essere facilmente distinguibili da quelle dei soggetti sani di controllo. Esse consistono in: sovvertimento architettonico della rete microvasale periungueale, edema interstiziale, ectasie irregolari, megacapillari, ridotta densità vasale, aree avascolari, neoangiogenesi (**Figura 6.16**).

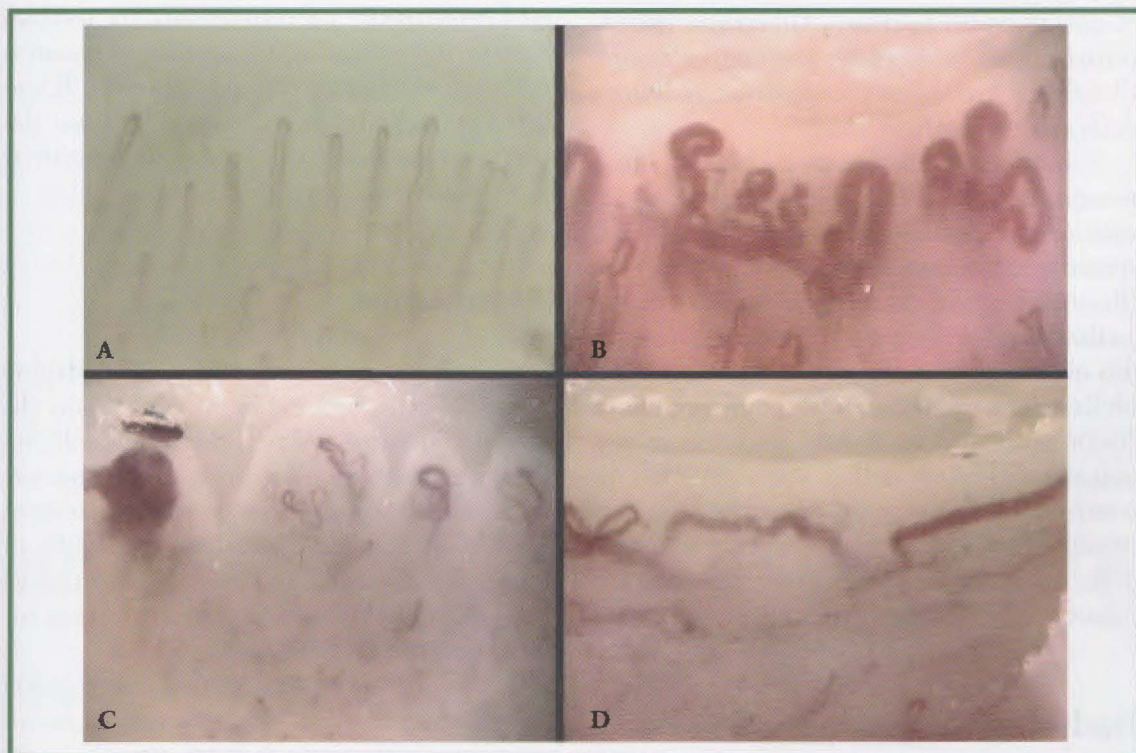


Figura 6.16 – Capillaroscopia periungueale. A: normale; B: a gomitolo; C: aree avascolari e capillari dilatati; D: aree avascolari e capillari con morfologia alterata.

Le ectasie dei capillari sono espressioni tra le più caratteristiche della microangiopatia sclerodermica. I megacapillari possono essere facilmente distinti dai capillari normali. Negli stadi precoci della sclerosi sistemica, i megacapillari possono costituire la più evidente anomalia capillaroscopica e possono precedere la comparsa di altre anomalie morfologiche.

Una riduzione del numero dei capillari è pure frequente nella sclerosi sistemica. Se il processo non viene controbilanciato dalla neoangiogenesi, possono comparire aree avascolari di varie dimensioni, che possono rappresentare un marker delle varianti più aggressive della malattia.

La neoformazione di capillari può essere considerata come una risposta alla progressiva devascularizzazione, che caratterizza la sclerosi sistemica. I capillari neoformati hanno aspetto, dimensioni e distribuzione ampiamente variabile.

Le anomalie capillaroscopiche della microangiopatia sclerodermica non si limitano al solo distretto cutaneo. Alterazioni dei capillari analoghe a quelle periungueali sono rilevabili a livello della congiuntiva bulbare e della mucosa orale.

L'iniezione endovenosa in bolo di fluoresceina sodica al 20% (1.5-2 ml) e l'osservazione dei capillari periungueali con un dispositivo di videomicroscopia a fluorescenza (fluorangiografia cutanea), collegato con un analizzatore di immagini, consente lo studio quantitativo della permeabilità capillare. Nella sclerosi sistemica è documentabile un "cedimento" della barriera endoteliale con marcata diffusione della fluoresceina nell'interstizio. Tale patologico aumento della permeabilità capillare è rilevabile prima ancora della comparsa di significative anomalie capillaroscopiche.

Radiologia digitale

La radiologia digitale è una tecnica innovativa di acquisizione ed elaborazione delle

immagini radiologiche, che presenta alcuni vantaggi di non trascurabile rilievo rispetto alla radiologia "tradizionale" (riduzione della dose di esposizione, valutazione panoramica più accurata, ecc.).

Angiografia

L'angiografia può trovare impiego in campo reumatologico nella diagnosi di alcune vasculiti (arterite giganto-cellulare, panarterite nodosa).

Termografia

La termografia consente di rilevare le modificazioni della temperatura a livello di articolazioni non profonde e può risultare utile nel documentare la presenza di una sinovite o di una entesite e nel monitorarne l'evoluzione. La termografia ha rivelato inoltre un soddisfacente grado di accuratezza nella diagnosi dell'algodistrofia. Il suo impiego nella pratica clinica è limitato dai costi relativamente elevati e dalla aspecificità della metodica.

Artroscopia

L'artroscopia è una tecnica di indagine "cruenta" che consente la visualizzazione diretta dell'interno dell'articolazione, mediante l'impiego di particolari strumenti a fibre ottiche. L'indicazione principale dell'artroscopia è lo studio del ginocchio e della spalla in pazienti, nei quali le metodiche non invasive non abbiano consentito un soddisfacente inquadramento diagnostico.

Oltre che ai fini diagnostici, l'artroscopia presenta varie indicazioni terapeutiche (sinoviectomia, rimozione di corpi estranei intra-articolari, ad es.).

I limiti principali dell'artroscopia sono

rappresentati dal carattere cruento e dai costi non trascurabili.

Test di autovalutazione

1. Come si evidenzia radiograficamente il danno cartilagineo?
 - a. erosioni
 - b. riduzione spessore rima articolare
 - c. calcificazioni
2. La risonanza magnetica
 - a. permette uno studio accurato dei tessuti molli
 - b. permette di valutare l'osteoporosi
 - c. evidenzia il danno vascolare
3. La capillaroscopia
 - a. consente di studiare il circolo cerebrale
 - b. consente di studiare i vasi retinici
 - c. consente di individuare la microangiopatia sclerodermica

6.4 Il laboratorio in Reumatologia

Paola Cipriani, Roberto Giacomelli, Piero Ruscitti

Gli esami di laboratorio in Reumatologia possono essere richiesti con diverse finalità: diagnostiche, valutazione dell'attività di malattia, prognostiche e per la valutazione ed il controllo della terapia. Infatti, alcuni reperti laboratoristici possono essere patognomonic, come alcuni markers autoanticorpali nelle malattie autoimmuni; in queste affezioni peraltro, il dosaggio di specifici autoanticorpi, oltre a permettere una diagnosi precoce, può consentire l'individuazione di alcuni specifici subset di malattia, acquisendo anche un valore prognostico.

Gli esami di laboratorio sono anche molto utili per la valutazione dell'attività di malattia, fondamentale per un corretto approccio all'interpretazione degli effetti terapeutici. Inoltre, i farmaci utilizzati per la terapia possono causare alcuni effetti indesiderati, che un'attenta valutazione laboratoristica può svelare precocemente ed in tempi adeguati per un intervento tempestivo.

Indici aspecifici di flogosi

Velocità di eritrosedimentazione (VES)

Misura il processo di aggregazione delle emazie, è un indice sensibile di infiammazione, ma di ridotta specificità. La VES è infatti una misura indiretta di reazione di fase acuta, durante la quale, vengono rilasciate citochine pro-infiammatorie come IL-1, IL-6, TNF α ; potenti mediatori stimolanti il rilascio, nel plasma, di molecole a elevato peso molecolare (immunoglobuline, fibrinogeno e alfa-2-macroglobulina), in grado di favorire l'impilamento eritrocitario. Altro fattore plasmatico che condiziona la VES è la viscosità ematica, il cui aumento ne determina un corrispettivo aumento. Il numero, la morfologia ed il contenuto di emoglobina dei globuli rossi possono influenzare la grandezza ed il peso specifico degli aggregati e quindi la loro sedimentazione. In **tabella**

Tabella 6.4 – Fattori che influenzano i valori della VES.

Incremento	Diminuzione
Infiammazione	Ipfibrinogenemia
Danno tissutale	Policitemia
Neoplasie	Anisocitosi
Anemia	Macroglobulinemia
Ipercolesterolemia	Anemia falciforme
Gravidanza	Necrosi epatica
Sindrome nefrosica	Microcitosi

Tabella 6.5 – Correlazione tra valori sierici di VES e malattie.

Aumento notevole (>100 mm/h)	Arterite a cellule giganti, polimialgia reumatica, vasculiti, infezioni batteriche
Aumento medio (fra 30 e 100 mm)	Artrite reumatoide, artrite psoriasica, artrite reattiva, gotta e pseudogotta,
Aumento modesto (<30 mm/h)	Sclerosi sistemica, sindrome di Sjogren, spondilite anchilosante
Valore normale (<20 mm/h nella donna; 15 mm/h nel maschio)	Artrosi, condrocalcinosi
Valori bassi (<5mm/h)	Afibrinogemia, agammaglobulinemia, policitemia

6.4 sono elencati i fattori che possono influenzare i valori della VES. Per la determinazione della VES il metodo ufficialmente accettato a livello internazionale è quello di Westeegreen, che consiste nel mettere il sangue del paziente trattato con sodio citrato in un tubo lungo 300 mm e con diametro di 2.5 mm, graduato in mm fino a 200 e posto verticalmente. La lettura si effettua dopo un'ora. I tempi di modifica della VES sono relativamente lunghi: un suo innalzamento è apprezzabile 24-48 h dopo l'istaurarsi del processo patologico, così come una sua normalizzazione avviene dopo 4-7 giorni dalla sua risoluzione. La VES può essere utile nel distinguere condizioni non infiammatorie da quelle infiammatorie, nel monitoraggio e nel successivo management terapeutico di tali condizioni. In **tabella 6.5** sono elencate le sindromi e malattie associate ad aumenti della VES.

Proteina C Reattiva (PCR)

Le proteine di fase acuta (PFA) sono rilasciate in circolo dopo danno tissutale, in corso di infezioni e di numerose condizioni patologiche acute e croniche, incluso il cancro. Le PFA includono PCR, l'amiloide sierica A, la ceruloplasmina, il C3 e il C4, la α 1-glicoproteina, la α 1-antitripsina, la α 1-antichimotripsina, la β 2 microglobulina, le proteine leganti il retinolo, l'aptoglobina e il fibrinogeno.

La PCR è una pentrassina circolante che

gioca un ruolo chiave nella risposta immunitaria innata e rappresenta uno stabile marker plasmatico di infiammazione. È prodotta prevalentemente dal fegato ed è anche espressa nelle cellule muscolari lisce e nelle placche aterosclerotiche. I livelli sierici normali sono solitamente bassi, ma in corso di flogosi acuta possono aumentare sino a valori di 500 mg/l e oltre nelle 24 ore. Possiede un'emivita breve (8-12 h), pertanto i suoi livelli declinano molto rapidamente una volta che la noxa patogena sia stata eliminata. Per queste sue caratteristiche la PCR è considerata uno dei parametri più attendibili nella pratica diagnostica: non solo rappresenta un indice molto più sensibile della VES nel segnalare l'insorgenza di uno stato infiammatorio, ma risulta affidabile nel valutare, in virtù del suo rapido calo, l'efficacia terapeutica. Aumenti di lieve entità si verificano nel corso di alcune situazioni patologiche quali TBC, infezioni virali, malattie autoimmuni, mentre un suo netto aumento induce il sospetto di infezioni batteriche. In corso di Artrite Reumatoide (AR), persistenti elevate concentrazioni sieriche di PCR correlano con le fasi di attività della malattia, per tornare alla normalità nelle fasi di remissione.

La disponibilità della nuova metodica ultrasensibile per la valutazione della PCR (hsCRP) permette di valutare in maniera ancora più accurata i livelli di questa proteina della fase acuta. Inoltre, bisogna sottolineare che danni all'endotelio possono essere causati dall'infiltrazione nella parete di cel-

lule ed elementi infiammatori e che, per tale ragione, i livelli di hsPCR possono essere utilizzati per stabilire il livello di rischio di eventi cardiovascolari. Infatti, diversi studi mostrano come i livelli di hsPCR possano essere considerati un marker di rischio per eventi cardiovascolari indipendente dai livelli di colesterolo e trigliceridi presenti nel sangue. A prescindere dalle cause che hanno determinato l'innalzamento della concentrazione della proteina oltre i livelli di 2,4 mg/L, questi possono associarsi ad un rischio aumentato di insorgenza di patologia coronarica e infarto rispetto a soggetti con valori inferiori ad 1 mg/L.

Amiloide Sierica A

L'amiloide sierica A (SAA) fa parte di una famiglia di proteine che sono espresse in maniera costitutiva e che fanno parte dei reattanti della fase acuta. SAA è associata con le lipoproteine ad alta densità e la sua funzione non è completamente chiara. Alcuni studi suggeriscono che questa possa agire come un chemoattrattante e possa influenzare i rapporti che intercorrono tra il metabolismo lipidico e il sistema infiammatorio. Come la PCR i livelli di SAA aumentano marcatamente dopo qualche ora dallo stimolo infiammatorio. Diversi studi hanno dimostrato una correlazione tra i livelli sierici di questa proteina e diverse malattie infiammatorie e nel lungo periodo l'associazione con l'amiloidosi secondaria. Il livello normale è probabilmente meno di 1 mg/dL e la metodica per valutare la SAA è un saggio immunoenzimatico.

Protidogramma

L'elettroforesi delle proteine del siero, chiamata anche protidogramma, è una analisi di laboratorio in uso da diversi anni e ancora utilizzata; permette di separare, identificare e valutare le proteine del siero.

L'analisi delle proteine del siero con questa metodica identifica cinque tipologie:

- l'albumina: generalmente rappresenta la quantità più elevata di proteine che si trovano nel siero ed è prodotta dal fegato. Svolge varie funzioni, tra cui la conservazione corretta dei liquidi nell'organismo contribuendo al mantenimento della pressione osmotica, il trasporto di principi attivi dei farmaci somministrati, ormoni e di altre sostanze come la bilirubina.
- le Alfa-1-globuline: proteine diffuse nelle cellule dove svolgono una funzione di trasporto dei lipidi, dei grassi del sangue e di alcuni ormoni.
- le Alfa-2-globuline: proteine, come le Alfa-1-globuline, diffuse nelle cellule adibite al trasporto di alcune sostanze come i lipidi e gli ormoni.
- le Beta-globuline: proteine con funzione di trasporto di sostanze presenti nel sangue. In particolare tra queste è presente la transferrina, che trasporta il ferro.
- le Gamma-globuline: rappresentano le immunoglobuline presenti all'interno dell'organismo. La diminuzione della percentuale di questa frazione o della sua quantità indica una ridotta produzione di anticorpi, per lo più dovuta ad assenza di stimoli e non causata da malattie. Se la sua percentuale o la sua quantità aumentano rispetto ai valori normali, l'alterazione è un segnale di: malattia policlonale, quando l'aumento comprende tutti i tipi di anticorpi ed è tipico delle infiammazioni acute o croniche, per cui indica un processo infiammatorio o una infezione in corso; oppure è un segnale di malattia monoclonale, se le cellule produttrici di anticorpi producono un solo tipo di anticorpo, in grande quantità. Picchi a base stretta indicano una paraproteinemica monoclonale non raramente associata a manifestazioni reumatiche.

Complemento

Si definisce complemento un insieme di oltre 30 proteine termolabili che svolgono un ruolo importante nell'infiammazione immunomediata. L'attivazione del sistema avviene in seguito al legame tra immunocomplessi antigene (Ag)/anticorpo (Ab) e la molecola del C1q, che innesca le reazioni autocatalitiche, che coinvolgono tutti i componenti in successione, seguendo una via definita via classica; esiste un secondo meccanismo, la via alternativa, per la quale non è necessaria la presenza di Ab. Nel caso di Ag cellulari, si forma sulla membrana un insieme di molecole del complemento in grado di causare dei fori che possono causare perdita di ioni intracellulari e quindi shock osmotico e lisi cellulare. I componenti da C5 a C9 vengono per questo definiti complesso litico o membrane attack complex (MAC). Il dosaggio dell'attività emolitica totale o CH50 si valuta sui globuli rossi di montone sensibilizzati con anticorpi anti-eritrociti. Bassi livelli di CH50 suggeriscono un deficit in eterozigosi di alcune frazioni complementari coinvolte nella formazione del MAC o un alto turnover di tali frazioni. Il dosaggio delle diverse frazioni viene effettuato in immunodiffusione radiale, di solito per il dosaggio delle frazioni complementari C3 e C4. Le concentrazioni sieriche di C3 e C4 risultano spesso elevate nei processi flogistici e possono comportarsi

come proteine della fase acuta. In **tabella 6.6** vengono elencate le condizioni associate ad aumento o diminuzione delle frazioni del complemento.

All'inizio degli anni 1970, Agnello et al. trovarono che IgG monomeriche che legano il C1q erano presenti nel siero di pazienti affetti da Lupus eritematoso sistemico (LES). Successivamente lo stesso pattern anticorpale venne identificato in pazienti affetti da vasculite orticarioide. Il C1q è una glicoproteina carica positivamente che riconosce in maniera specifica la porzione Fc delle immunoglobuline degli immunocomplessi attivando così il complemento secondo la via classica.

Recentemente è stato chiarito gli anticorpi diretti contro C1q rappresentano il marcatore sierologico per la vasculite orticarioide ipocomplementemica e sono frequenti in corso di LES, dove sembrerebbero rappresentare un marcatore della progressione del danno a livello renale. Una possibile associazione è stata inoltre evidenziata con l'AR, la Sindrome di Sjogren e la Poliarterite Nodosa.

Gli anticorpi anti C1q sono definiti come immunoglobuline che legano il C1q attraverso la "antigen-binding region" delle immunoglobuline. Pertanto, immunoglobuline, aggregati immunoglobulinici e immunocomplessi che legano il C1q attraverso la porzione Fc delle immunoglobuline non devono essere considerati anticorpi diretti contro il C1q. Anticorpi anti il C1q non riconoscono il C1q in soluzione; di conse-

Tabella 6.6 – Significato del dosaggio del complemento nelle malattie reumatiche.

Ipercomplementemia	C3 e C4 si comportano come proteine della fase acuta possono pertanto aumentare in maniera specifica nei processi flogistici
Ipocomplementemia	Può essere dovuta a: <ul style="list-style-type: none"> – deficit congeniti (soprattutto C2) – perdite proteiche (sindrome nefrosica) – insufficiente produzione (epatopatie) – consumo dovuto all'attivazione della: <ul style="list-style-type: none"> <i>via classica</i>: Lupus eritematoso sistemico, endocardite batterica, crioglobulinemia <i>via alterna</i>: glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II, Lupus eritematoso sistemico

guenza il test utilizzato è in genere l'ELISA in fase solida.

Autoanticorpi

Fattore reumatoide (FR)

Farmaci di ultima generazione per l'AR, diretti verso le cellule B, hanno ulteriormente messo in evidenza il ruolo della produzione autoanticorpale durante il processo patogenetico reumatoide. Il fattore reumatoide (FR), che di questi è quello meglio caratterizzato, per molti anni è stato utilizzato in associazione alla clinica per la diagnosi dell'AR. Il FR è un'immunoglobulina che lega la porzione costante Fc delle IgG; nella maggior parte dei casi si tratta di una IgM. Per il dosaggio del FR vengono utilizzate diverse metodiche, I metodi storicamente impiegati sono il RA-test (rheumatoid arthritis-test) e la reazione di Waaler-Rose.

FR sono evidenziabili con le tecniche correnti in < 5% dei soggetti normali, ma questa percentuale sale al 10-20% nei soggetti che hanno superato i 65 anni. Per queste ragioni, la presenza di FR non è automaticamente indicativa di AR. La maggior parte dei FR appartiene alla classe IgM, ma vi sono FR di classe IgG od IgA.

Il RA-test è eseguito mettendo a contatto il siero del paziente, a varie diluizioni, con particelle di latex ricoperte di IgG umane aggregate al calore. Se il siero contiene FR IgM, questo si legherà alle IgG, provocando la agglutinazione delle particelle di latex. Il test è molto sensibile, ma poco specifico e la agglutinazione è considerata significativa soltanto per diluizioni >1:80.

Nella reazione di Waaler-Rose le microsfere di latex sono sostituite da emazie di montone fatte reagire con un siero di coniglio immunizzato contro tali emazie. Questo test è meno sensibile, ma decisamente più specifico del RA-test ed è diagnosticamente più attendibile: l'agglutinazione delle emazie

è considerata significativa solo per diluizioni sieriche >1:32. La limitazione tecnica di questi test, che identificano unicamente FR di classe IgM, suggerisce la possibilità che una parte delle cosiddette AR siero-negative (FR-negative) siano in realtà dei falsi negativi (abbiano cioè dei FR di classe IgG od IgA). Attualmente il dosaggio del FR viene eseguito routinariamente con metodi nefelometrici standardizzati e automatizzati, a differenza della Waaler-Rose ormai in disuso poiché semiquantitativa.

Per la determinazione dei FR di classe non IgM viene routinariamente, utilizzata la metodica ELISA in cui i campioni di siero in esame vengono incubati con IgG di coniglio immobilizzate su pozzetti di micropiastre. Questa avrebbe il vantaggio di distinguere tra i FR di classe IgM, IgG ed IgA, ma i valori normali, riportati in unità internazionali standard, sono riportati dai singoli laboratori e non sono generalizzabili.

In **tabella 6.7** sono elencate le condizioni associate a positività di tale fattore; il suo dosaggio può essere di utile valore nella diagnosi di AR, oltre a fornire informazioni utili per il decorso della malattia e il successivo management terapeutico. La sensibilità del FR è di circa l'70% e la specificità pari al 80%, Ci fornisce, inoltre informazioni sulla prognosi dell'AR, pazienti che hanno elevati livelli di tale anticorpo (>100IU), tendono ad avere una malattia più aggressiva rispetto a quelli con livelli bassi o con negatività del fattore.

Anticorpi anti peptide citrullinato ciclico (ACPA)

Nienhuis, e Mandema, per primi hanno scoperto nel 1964 degli autoanticorpi leganti la citrullina nel siero dei pazienti con AR; questi, diretti verso i granuli perinucleari delle cellule della mucosa orale umana, furono chiamati fattore anti perinucleare. Nel 1979, Young et al hanno riportato che il siero dei pazienti con AR conteneva anticorpi che reagivano contro lo strato cherati-

Tabella 6.7 – Malattie associate alla positività per il Fattore reumatoide.

Malattie reumatiche:	
Artrite reumatoide	65-70%
Sindrome di Sjogren	80-90%
Lupus eritematoso sistemico	15-30%
Sclerosi Sistemica	20-30%
Artrite psoriasica	10-15%
Polimiosite e Dermatomiosite	10-15%
Malattie infettive:	
Endocardite batterica	20-40%
Epatiti	20-30%
Tubercolosi	10-20%
Altre malattie:	
Sarcoidosi	10-15%
Fibrosi Polmonare Idiopatica	30-50%
Malattia di Waldenstrom	20-25%
Crioglobulinemia mista	50-60%
Popolazione generale	<5%

nizzato epiteliale. Questi autoanticorpi sono stati chiamati anticorpi anti-cheratina e sono stati trovati solo nei pazienti con AR. Studi successivi hanno dimostrato che gli anticorpi anti-cheratina e il fattore perinucleare riconoscevano un epitopo simile ed erano lo stesso anticorpo.

Gli epitopi riconosciuti si trovano sulle molecole di filaggrina e contengono un grosso numero di residui deiminati di arginina, convertiti in citrullina. Questo è un aminoacido non comune derivante da una modificazione post-translazionale di un residuo di arginina dall'azione dell'enzima peptilarginina deiminasi.

Gli anticorpi anti peptide ciclico citrullinato (ACPA) vengono determinati tramite un test ELISA testante la reattività verso peptidi citrullinati sintetici. Il test inizialmente utilizzato è stato sostituito da un test di seconda generazione, ACPA2/ELISA, e in questa maniera ne è aumentata l'accuratezza. Più recentemente è stato sviluppato anche un test di terza generazione, ACPA3/ELISA.

Il ruolo patogenetico degli ACPA non è noto, tuttavia, le cellule B isolate dal liquido sinoviale dei pazienti affetti da AR sono in grado di secernere spontaneamente ACPA. Diversi fattori sia genetici che ambientali

sono associati agli ACPA ed in particolare l'HLA-DR4 (shared epitope), i polimorfismi genetici di PADI-4 e PTPN22 ed il fumo di sigaretta. Studi effettuati su pazienti affetti da AR hanno mostrato una specificità maggiore del 90%. Tuttavia, la sensibilità varia dal 56 all'80% in pazienti con AR di lunga durata.

L'alta specificità degli ACPA per l'AR, conferma l'importanza del processo di citrullinazione nelle fasi precoci di sviluppo della malattia. Gli ACPA hanno un'elevata specificità in pazienti con AR di recente insorgenza. Nella AR all'esordio in pazienti sintomatici da meno di 2 anni gli ACPA sono stati rinvenuti nel 41-81% dei pazienti. La loro specificità può essere incrementata se associata al dosaggio del FR (**Tabella 6.8**), infatti la contemporanea positività per FR e ACPA ha un valore predittivo per AR del 100%.

Pazienti con Sindrome di Sjogren primitiva presentano FR con una prevalenza del 90%. Gli ACPA potrebbero dunque essere utili in questa situazione considerando che la loro prevalenza in corso di tale condizione clinica è di circa il 3%. In corso di LES, l'artrite è di comune riscontro ed è associata nel 20% dei casi alla positività del FR. Nelle forme tipiche di artrite non erosiva in corso di LES gli ACPA mostrano una prevalenza dello 0,5%. Tuttavia, in un piccolo subset di pazienti lupici con artrite erosiva gli ACPA raggiungono una prevalenza del 20%.

Un particolare subset di pazienti con Artropatia Psoriasica presenta un quadro AR-like, in questo gruppo di pazienti gli ACPA

Tabella 6.8 – Sensibilità e specificità dei principali metodi sierologici per la ricerca di fattore reumatoide (FR) e anticorpi anti peptide ciclico citrullinato (ACPA) nell'Artrite Reumatoide.

Metodi sierologici	Sensibilità	Specificità
FR IgM (Latex test)	52%	94%
FR IgM	67%	94%
ACPA I generazione	63%	83%
ACPA II generazione	80%	97%
ACPA + FR	75%	99%

sono riscontrabili con una prevalenza del 12%.

Anticorpi anti nucleo (ANA)

Con il termine generico di anticorpi anti-nucleo (ANA) si descrivono autoanticorpi appartenenti soprattutto alla classe IgG, rivolti contro gli acidi nucleici e le varie proteine nucleari. Per quanto riguarda gli anticorpi rivolti contro il DNA, questi riconoscono diversi determinanti antigenici rappresentati dalle catene del desossiribosio, dei nucleosidi, delle basi, presenti sulla singola elica (ssDNA).

Lo stato dell'arte concorda sul fatto che l'immunofluorescenza indiretta (IFI) su cellule in coltura (le più utilizzate sono le cellule Hep-2, linea cellulare derivata da carcinoma laringeo umano) rappresenta la tecnica di riferimento per la ricerca degli ANA ed è a tutt'oggi la più usata per le indagini di I livello per le sue caratteristiche di sensibilità, specificità di reazione, riproducibilità e facilità di esecuzione. Essa è in grado di individuare la presenza di uno spettro molto ampio di ANA mediante l'utilizzo di appropriati substrati: cellule in coltura o sezioni tissutali verso antigeni cromosomici (DNA, DNP, istoni); non è invece in grado di rilevare anticorpi verso antigeni non cromosomici (RNP, Sm, SSA/Ro, SSB/La). Il tipo di quadro osservabile in immunofluorescenza è correlato alla specificità anticorpale e alla struttura antigenica bersaglio, nucleare o citoplasmatica.

Si distinguono nell'ambito della fluorescenza nucleare diversi pattern che vengono di seguito descritti:

Pattern omogeneo: la fluorescenza copre in modo omogeneo tutto il nucleo in ogni sua parte (reperto frequente nel LES) è apprezzabile in caso di anticorpi anti-DNA-proteina o anticorpi anti-istone (gli istoni sono proteine basiche associate al DNA, disposte in maniera altamente organizzata all'interno del nucleosoma, specifici del LES da farmaci).

Pattern periferico (marginale): la fluorescenza è concentrata prevalentemente a ridosso della membrana nucleare, è di frequente riscontro nei pazienti affetti da LES e riflette la presenza di anticorpi anti-DNAds.

Pattern punteggiato: nell'area nucleare la fluorescenza assume un aspetto punteggiato; gli anticorpi che danno questo tipo di positività sono diretti contro antigeni diversi dal DNA e istoni. Data l'ampia variabilità di antigeni così riconosciuti, questo tipo di positività induce il sospetto di patologie come LES da farmaci, sindrome di Sjogren, polidermatomiosite.

Pattern nucleolare: la positività è concentrata nell'area del nucleolo (RNA nucleolare), di frequente riscontro in corso di Sclerosi Sistemica (SSc).

Pattern centromerico: la positività si dispone nelle regioni centromeriche cromosomiali (SSc a sclerosi cutanea limitata un tempo nota come sindrome CREST: acronimo di calcinosi, Raynaud, esofagopatia, sclerodattilia, telangectasie).

Tabella 6.9 – Prevalenza di ANA positività in corso di malattie reumatiche.

Malattie reumatiche	Prevalenza
Lupus eritematoso sistemico	95-100%
Sclerosi sistemica	95-100%
Connettivite Mista	100%
Polimiosite-dermatomiosite	95-100%
Lupus da farmaci	100%
Sindrome di Sjogren	50-80%
Artrite reumatoide	30-50%
Artrite Reumatoide giovanile	80%

Per la fluorescenza citoplasmatica si distinguono:

Pattern granulare: fini granulazioni disposte per lo più vicino al nucleo, corrispondono ad anticorpi diretti contro le tRNA sintetasi, gli anticorpi specifici sono diretti contro gli antigeni Jo1, PL-7 e PL-12, tale quadro è molto frequente nella polimiosite con associata fibrosi polmonare.

Pattern mitocondriale: fluorescenza a granuli irregolari con aspetto simil-filamentoso riflette la presenza di anticorpi rivolti contro proteine mitocondriali (M1, M2, M4, M5); le malattie associate sono la cirrosi biliare e la colangite sclerosante primitiva.

Pattern ribosomiale: fluorescenza densa che ricopre tutto il citoplasma, è legata ad anticorpi anti-proteina P ribosomiale, è associato a neuro-LES.

Fluorescenza dei filamenti scheletrici: fluorescenza dei microfilamenti che si estendono lungo tutto l'asse cellulare contro proteine quali actina, vimentina spesso si associano ad epatite cronica attiva e altre malattie infiammatorie croniche.

La ricerca degli ANA, oltre che con il pattern autoanticorpale, è espressa con il titolo di positività, che è rappresentato dall'ultima diluizione che permette di rinvenire un pattern ANA alle tecniche di immunofluorescenza (**Tabella 6.9**). Nelle patologie reumatologiche, è considerato positivo un titolo $\geq 1:160$. Molti laboratori, vista la disponibilità di kits specifici, dopo il risultato positivo all'immunofluorescenza fanno seguire routinariamente un test ELISA per la valutazione della specificità degli ANA.

Anticorpi anti- DNA nativo (DNA a doppia elica, ds DNA)

Numerosi studi hanno ormai ampiamente dimostrato che gli anticorpi anti dsDNA sono i più specifici per il LES, in cui sono stati ritrovati con una prevalenza oscillante, in base ai diversi metodi d'indagine, tra il 50 e il 90%, ma soprattutto

in fase di attività, nelle complicanze nefritiche e nelle recrudescenze. Lo stimolo antigenico che porta alla produzione di tali anticorpi non è ben conosciuto, probabilmente diversi stimoli self e non self ne favoriscono la produzione. Il target antigenico potrebbe non essere solo il materiale genomico, ma questi autoanticorpi potrebbero cross-reagire con antigeni tissutali ed in particolare renali. Infatti, la variazione del titolo di questi autoanticorpi ha una buona correlazione con l'attività della malattia lupica, tanto da essere utilizzati nel monitoraggio del suo andamento nel tempo (dosaggi ogni 1-3 mesi). Caratteristico degli anti dsDNA è il danno d'organo che essi stessi realizzano; esiste infatti una correlazione tra l'avidità degli anti dsDNA e il coinvolgimento d'organo: anti dsDNA ad alta avidità sono correlati con coinvolgimento renale. Inoltre, l'associazione degli anti dsDNA con altri specifici autoanticorpi è in grado di predire il subset e l'interessamento sistemico del LES: la coesistenza di anti dsDNA/Lupus anti coagulante/anticorpi anti cardiolipina configura forme con una più alta incidenza di trombosi e livedo reticularis rispetto ai pazienti che presentano anti dsDNA/anti Ro e che presentano una maggiore incidenza di overlap con sindrome di Sjogren.

Le discrepanze che a volte si evidenziano nella determinazione degli anticorpi anti dsDNA sono spesso funzione dei differenti test utilizzati (tradizionalmente test radioimmunologico di Farr, immunofluorescenza con *Crithidia luciliae*, ELISA) in grado di rivelare in modo diverso la loro avidità.

Il test di Farr, test quantitativo, è molto sensibile e specifico ed è in grado di evidenziare soprattutto anticorpi ad alta avidità. Il test di immunofluorescenza indiretta su *Crithidia luciliae* (IFCL) è un test altamente specifico, ma di non elevata sensibilità, che è in grado di evidenziare anticorpi ad alta e media avidità, ma non permette una

determinazione quantitativa molto accurata. Il test ELISA è un test quantitativo sensibile, ma di non elevata specificità, che determina la presenza di anticorpi sia ad alta che a bassa avidità (questi ultimi di incerto significato clinico). Alcuni kit comparso ultimamente in commercio che utilizzano come antigene DNA ricombinante ne hanno aumentato la specificità e la sensibilità. L'IFCL è ancora il test più diffuso ed è basato su una reazione che avviene su DNA mitocondriale a doppia elica contenuto nel cinetoplasto di un emoflagellato non patogeno per l'uomo.

Anticorpi anti-antigeni nucleari estraibili (anti-ENA)

Nell'accezione originaria (Sharp 1971), il termine ENA era riferito agli autoantigeni solubili, estraibili in soluzione salina dal nucleo e dal citoplasma cellulare. Attualmente con questo termine si intendono tutti gli autoantigeni intracellulari noti, solubili ed insolubili, bersaglio di autoanticorpi clinicamente importanti nelle malattie autoimmuni.

Antigene Sm: rappresenta un complesso macromolecolare costituito da almeno 8 diversi polipeptidi, che rappresentano il sito di legame dell'RNA messaggero nella particella subcellulare nota come spliceosoma. L'antigene Sm è storicamente il primo ENA riconosciuto e il termine rappresenta le iniziali del cognome della paziente affetta da LES (Stephanie Smith) nel cui siero furono identificati autoanticorpi specifici. Gli anticorpi anti-Sm sono rilevabili con discreta frequenza (30%) e con elevata specificità (prossima al 100%) nel LES.

Antigene RNP: il termine si riferisce ad alcune piccole proteine nucleari RNA-associate (SnRNP), che costituiscono la maggior parte di un complesso proteico macromolecolare responsabile dello splicing, meccanismo attraverso il quale sequenze non codificanti del pre-mRNA sono rimosse per ot-

tenere un mRNA funzionale. Le principali sono rappresentate dalle proteine U1RNP, U2RNP, U4/U6RNP, U5RNP, le quali comprendono ciascuna più polipeptidi e 5 piccoli RNA nucleari (snRNA) ricchi di uridina (URNA). Gli anticorpi anti-RNP sono associati a numerose malattie autoimmuni, quali il LES, l'AR, la SSc e, in particolare, la Malattia Mista del Tessuto Connettivo. In quest'ultima fanno parte dei criteri diagnostici e sono di solito rilevabili con un titolo significativo.

Antigene RNAP I-III: gli anticorpi anti-RNAP I-III riconoscono oltre 10 RNA polimerasi responsabili della trascrizione di molecole precursori degli rRNA e sono altamente specifici per la SSc in cui sono riscontrati nel 20% dei casi. Essi sono associati a coinvolgimento cutaneo diffuso, ad una più alta prevalenza di crisi renale sclerodermica e ad aumentata mortalità.

Anticorpi anti-RNAP II, invece, meno frequenti nella SSc, possono essere riscontrati in pazienti con sindromi di overlap LES/SSc.

Antigene Scl-70: questo autoantigene, identificato come l'enzima DNA-topoisomerasi I, deve il suo nome alla specificità per la SSc e al suo apparente peso molecolare (70 kDa). Esso è il bersaglio di autoanticorpi specifici presenti in circa il 30-40% dei soggetti affetti da SSc, variante diffusa, inizialmente riconosciuti con un quadro fluoroscopico finemente granulare all'immunofluorescenza indiretta. I livelli sierici di anticorpi anti Scl-70 correlano positivamente con la estensione del coinvolgimento cutaneo (skin score totale) e con l'attività globale della malattia in corso di SSc. Molti gruppi hanno riportato un'associazione tra la scomparsa degli autoanticorpi e un coinvolgimento cutaneo e polmonare meno severo con migliore outcome clinico. Quindi, la fluttuazione dei livelli di anticorpi anti Scl-70 rappresenta un marcatore di cambiamenti clinici in corso di SSc.

Antigene SSA/Ro: è costituito da due particelle proteiche di 60 (Ro60) e 52 (Ro52) kDa, la prima delle quali è legata una mole-

cola di RNA ricca in uridina. Gli anticorpi anti SSA/Ro 60Kd sono caratteristici della sindrome di Sjogren. Gli anticorpi anti-SSA-Ro 52Kd si repertano nelle Connettiviti Indifferenziate e in alcune forme cliniche ben definite di LES, quali il lupus neonatale, il lupus cutaneo subacuto e quello da deficit del complemento. La presenza di questi autoanticorpi è riconoscibile all'immunofluorescenza indiretta per un pattern finemente granulare nucleare e talora citoplasmatico.

Antigene SSB/La: è composto da particelle di RNA legate ad una fosfoproteina di 48kDa; rappresenta il bersaglio di autoanticorpi (anticorpi anti-SSB) presenti principalmente nella sindrome di Sjogren (30-90%) e raramente in altre connettiviti e riconoscibili all'immunofluorescenza indiretta con un quadro fluoroscopico finemente granulare.

Antigene Jo-1: questo autoantigene, riconosciuto da autoanticorpi (anticorpi anti-Jo1) presenti nel siero di soggetti affetti da dermatopolimiosite, è stato identificato con l'enzima istidil-tRNA sintetasi.

Proteine associate al centromero: questi sono proteine note come CENP-A, CENP-B. Anticorpi contro queste proteine, particolarmente anticorpi anti-CENP B, sono presenti nel 40-60% dei pazienti di SSc a sclerosi cutanea limitata, ma possono essere evidenziati, sia pur raramente, in pazienti di LES, nella sindrome di Sjogren e nella AR. Quando presenti in corso di cirrosi biliare primitiva rappresentano un fattore prognostico per ipertensione portale. Sono comunemente evidenziati all'IF indiretta su cellule Hep-2 su cui determinano un pattern di fluorescenza caratteristico detto, appunto, centromerico.

Antigeni ribosomiali: anticorpi anti-ribosomiali sono ricercati con tecniche di precipitazione su agar; sono presenti fino al 70% dei pazienti con LES e correlano con le fasi di attività di tale patologia, ma sono stati ritrovati fino al 30% dei pazienti con AR e epatite cronica attiva. Sono ricercati con la tecnica radio-immunologica proposta da Koeffler.

Antigeni proteici P ribosomiali: Anticorpi anti-proteina P ribosomiale sono stati identificati per la prima volta nel 1985 nel siero di pazienti affetti da LES e sono diretti contro 3 fosfoproteine ribosomiali, P₀, P₁ e P₂ del peso di 38,19 e 17 kDa rispettivamente. La presenza di essi è associata al cosiddetto Neuro-LES, secondario ad interessamento cerebrale, in cui eserciterebbero un ruolo patogenetico essendo diretti contro antigeni neuronali. Sono stati, però, messi in evidenza anche in pazienti con glomerulonefrite lupica e in corso di epatiti ad etiologia ignota.

Istoni: anticorpi anti-istoni ad alto titolo sono caratteristici del Lupus da farmaci, quali la procainamide ed altri, ma possono ritrovarsi anche in pazienti di LES, in cui sono associati alla presenza di fotofobia e di glomerulonefrite e in pazienti di vasculiti sistemiche, AR, malattie infiammatorie intestinali e neoplasie. La presenza di essi è ricercata mediante ELISA e Western blotting.

Anticorpi nelle Poli-Dermatomiositi

I pazienti con polimiositi e dermatomiositi frequentemente presentano autoanticorpi anti-aminoacyl-RNA transferasi in aggiunta agli anticorpi diretti contro l'antigene Jo-1, descritti nel paragrafo dedicato agli anticorpi anti-ENA. Questi anticorpi sono collettivamente identificati come anticorpi anti-sintetasi.

Anticorpi anti-sintetasi: sono stati identificati diversi autoanticorpi, ognuno dei quali riconosce una specifica aminoacil-tRNA sintetasi. Sono stati descritti anticorpi che riconoscono la treonil-tRNA-sintetasi (anti-PL-7), la alanil-tRNA sintetasi (anti-PL-12), la glicil-tRNA sintetasi (anti-EJ), la isoleucil-tRNA sintetasi (anti-OJ), la asparaginil-tRNA sintetasi (anti-KS), la tirosil-tRNA sintetasi, e la fenilalanil-tRNA sintetasi (anti-Zo). La prevalenza di ognuno di questi nelle polidermatomiositi varia dal 1 al 5%. La presenza di essi è risultata associata a malattia interstiziale polmonare,

artrite non erosiva, fenomeno di Raynaud, febbre e al reperto di "mani da meccanico", che sono caratterizzate da lesioni tipiche a livello della superficie laterale delle dita in cui si alternano zone iperpigmentate a zone meno pigmentate.

Anti-MI 2: anticorpi Anti-Mi-2, scoperti nel 1976, sono stati dimostrati, nel 1995, essere rivolti contro il complesso "nucleosome-remodeling deacetylase" (NuRD), che sarebbe implicato nel metabolismo delle cellule dello strato basale dell'epidermide. Diversamente dagli anticorpi anti-sintetasi, questi anticorpi sono stati registrati solo in pazienti di dermatomiositi in cui sono reperiti in circa il 20% dei casi e sono risultati associati a malattia cutanea più severa, migliore risposta ai corticosteroidi e diminuzione del rischio di associazione con neoplasie rispetto ai pazienti che non presentano Anti-Mi-2.

Altri autoanticorpi: nei pazienti con polimiositi e dermatomiositi sono stati descritti altri autoanticorpi (anticorpi anti-p155/140; anticorpi anti-MJ (anti-NXP-2); anticorpi anti-MDA5 e anti-SUMO-1), la cui ricerca è confinata alla ricerca nonostante siano state descritte associazioni con precipue manifestazioni cliniche.

Anticorpi anticitoplasma dei neutrofili (ANCA)

Gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA) sono un gruppo di autoanticorpi evidenziabili nel siero di pazienti affetti da vasculiti necrotizzanti sistemiche, quali la poliangioite microscopica, la granulomatosi con poliangioite (Wegener) (GW) e la sindrome di Churg-Strauss (CSS). Gli ANCA sono presenti dal 50% al 90% dei pazienti di queste condizioni a titoli che correlano con l'attività di malattia.

Questi autoanticorpi sono diretti contro i granuli primari dei neutrofili e dei monociti, se ne conoscono 2 tipi:

p-ANCA: determinano una fluorescenza perinucleare dei neutrofili fissati in etanolo,

che riflette la presenza anticorpi anti mieloperoxidasi, elastasi, lattoferrina, catepsina G, lisozima. Si associano con la poliangioite microscopica e la CSS.

c-ANCA: determinano una fluorescenza granulare del citoplasma dei neutrofili, che riflette la presenza anticorpi rivolti verso la proteinasi 3 e più raramente verso la catepsina G o verso epitopi ancora non identificati. Essi si associano con la GW.

Anticorpi antifosfolipidi

In clinica la presenza di essi è valutata con la ricerca del Lupus anticoagulant (LAC), degli anticorpi anti-cardiolipina e degli anticorpi anti-B2 glicoproteina I.

Il test per il LAC identifica anticorpi che determinano, in vitro, un prolungamento del tempo di coagulazione. La ricerca del LAC, pertanto, si basa su un test "funzionale" che richiede di essere eseguito su campioni di plasma subito dopo il prelievo (anche se è possibile eseguire il test su campioni congelati con particolari accorgimenti, quali la conservazione a bassissime temperature). La tecnica per la ricerca del LAC è complessa e comprende diverse tappe. In primo luogo è necessaria la dimostrazione di un significativo prolungamento dei test di coagulazione fosfolipidi dipendenti, che comprendono la determinazione del tempo di tromboplastina parziale (aPTT) e/o del tempo di coagulazione al caolino (KCT) e/o del test al veleno di vipera Russel diluito (dRVVT). Il plasma dei pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) tende a "non coagulare" nelle provette (in vitro). L'effetto anticoagulante è dovuto alla presenza degli anticorpi anti-fosfolipidi che impediscono la normale funzione dei fattori della coagulazione che contengono fosfolipidi. Questo rappresenta un apparente paradosso dal momento che la malattia si presenta come una aumentata tendenza alle trombosi. In realtà, mentre nel nostro organismo gli anticorpi interferiscono con diversi fattori della coagulazione

(componenti plasmatici, cellule endoteliali, monociti, piastrine) determinando una tendenza alle trombosi, in vitro gli anticorpi possono solo agire con i componenti plasmatici dal momento che mancano gli altri. Il risultato dell'interferenza è appunto rappresentato da un ritardo nella formazione del coagulo. L'interpretazione del test richiede che siano escluse cause diverse dalla presenza di anticorpi anti-fosfolipidi, che possono determinare un allungamento del tempo di coagulazione, quali deficit congeniti o acquisiti di fattori della coagulazione (un'emofilia per esempio). A questo scopo si mescola il plasma del paziente con un plasma normale. Se l'allungamento del tempo di coagulazione persiste, non vi è deficit di fattori della coagulazione, ma verosimilmente, anticorpi anti-fosfolipidi, la cui presenza è confermata aggiungendo al plasma del paziente un eccesso di fosfolipidi, che saturando gli anticorpi, correggono il test normalizzando il tempo per la formazione del coagulo.

Il test per la ricerca di anticorpi anticardiolipina si fonda sulla ricerca in ELISA della presenza di tali autoanticorpi. Il test, più semplice della ricerca del LAC, viene eseguito su siero e consente l'identificazione di anticorpi appartenenti a classi diverse di immunoglobuline (IgG, IgM, IgA). Attualmente la metodica è eseguita in maniera tale da evidenziare anticorpi che richiedono per la loro determinazione la presenza di un "cofattore": la beta 2 glicoproteina I. Quest'ultima è una proteina normalmente presente nel siero e che legandosi ai fosfolipidi determina un complesso che viene a sua volta riconosciuto dagli anticorpi associati con le manifestazioni cliniche della sindrome. È sufficiente la positività per uno dei due test sopraelencati per poter supportare la diagnosi di APS. Vi possono essere positività transitorie per il LAC o per il test per anticorpi anticardiolipina in concomitanza con processi infettivi e che scompaiono dopo che cessa l'infezione.

Vi sono altri test di laboratorio che possono risultare positivi in corso di APS, tuttavia per

nessuno vi è un accordo generale sul loro valore diagnostico. Spesso ad esempio vi è una falsa positività per i test sierologici per la sifilide (positività per la VDRL senza una concomitante positività nei test specifici di conferma). Tuttavia solo una piccola parte dei pazienti con APS presenta una VDRL falsamente positiva che equivale ad una scarsa sensibilità.

Altri test sono stati suggeriti in appoggio ai test classici per suffragare la diagnosi di APS:

- a) Ricerca di anticorpi anti-beta2 glicoproteina I (b2GPI). Questo test identifica anticorpi in grado di reagire con la b2GPI in assenza di un qualsivoglia fosfolipide.
- b) Ricerca di anticorpi anti-protrombina. Il test identifica anticorpi in grado di riconoscere la molecola della protrombina e che si assocerebbero a fenomeni trombotici ed abortività. Gli anticorpi anti-protrombina sono responsabili in parte del fenomeno del Lupus Anticoagulant. Non esistono al momento delle metodiche standardizzate per la loro determinazione e questo giustifica le differenze riscontrate in studi condotti in differenti centri. Vi è ancora molta cautela nel loro utilizzo pratico.

Crioglobuline

Si tratta di immunoglobuline presenti nel siero che precipitano a freddo e si risospendono al riscaldamento. Il fenomeno è giustificato dalla proprietà legante i componenti proteici del siero propria degli anticorpi patologicamente presenti nel soggetto crioglobulinemico. Questi complessi precipitano, cioè perdono la solubilità nella fase liquida del sangue, a basse temperature, circa 4°C, ma tornano solubili se riportati alla temperatura corporea di 37°C. Questo fenomeno viene osservato nel siero tenuto refrigerato in laboratorio, ed è il principio su cui si basa la ricerca delle crioglobuline. Il test ricerca la presenza di crioglo-

Tabella 6.10 – Tipi di crioglobuline e malattie associate.

Tipo	Classe	Malattie
I-monoclonale	IgM, IgG, IgA, catene leggere	Sindromi mieloproliferative, leucemie, mielomi
II-miste	Monoclonale IgM-IgG IgM-IgG-IgA IgG-IgG	Infezione da virus dell'epatite C Più raramente: Lupus eritematoso sistemico, sindrome di Sjogren, cirrosi biliare primitiva, epatiti autoimmuni
III-miste policlonali	IgM-IgG IgM-IgG-IgA IgA-IgG	Malattie infettive (endocardite batterica, virali, mononucleosi, HCV, toxoplasmosi, malaria) Malattie reumatiche autoimmuni Lupus eritematoso sistemico, sindrome di Sjogren Altre Malattie autoimmuni cirrosi biliare primitiva, epatiti autoimmuni

buline mediante refrigerazione del siero, determina la quantità dei complessi precipitati dal freddo che è chiamata criocrito. Questo si può poi misurare per esprimerlo in percentuale e tipizzarlo per mezzo di elettroforesi e immunoelettroforesi. Tali anticorpi possono essere monoclonali (specificità verso un solo antigene, generati da un solo clone cellulare) o policlonali (diretti verso molti antigeni, generati da più cloni cellulari). Si distinguono 3 isoforme di crioglobuline: il tipo I comprende Ig crioprecipitabili della classe IgA, M o G senza riconosciuta specificità anticorpale; il tipo II è composta da Ig monoclonali, prevalentemente IgM, con attività antiglobulinica verso le IgG policlonali; il tipo III comprende immunoglobuline policlonali. La loro presenza è associata a diverse patologie (Tabella 6.10).

Test di laboratorio nelle artriti reattive

Le artriti reattive post-uretritico-dissenteriche sono sostenute, nella totalità dei casi, dai seguenti germi: Chlamydia Trachomatis, Yersinia Enterocolitica, Salmonella Enteritidis, Shigella Flexneri e Campylobacter Jejuni.

Nelle artriti reattive post-uretritiche, è opportuno ricercare la Chlamydia trachomatis (CT) nelle urine e nelle secrezioni genitali, con i metodi di amplificazione genica quali la ligase chain reaction (LCR), la polymerase chain reaction, la TMA (transcription-mediated amplification) e la SDA (strand displacement amplification) e la presenza nel siero di anticorpi anti-CT, la cui ricerca è eseguita comunemente in ELISA. La ricerca di Ig anti-CT nel liquido sinoviale rappresenta uno strumento utile e dotato di una sensibilità e specificità che raggiunge l'80% quando vengono dosate le IgA.

Il reumatismo articolare acuto (RAA) è un'artrite reattiva post-faringitica da infezione da Streptococco β -emolitico di gruppo A. La diagnosi si avvale, in pazienti con sintomi o segni consistenti, della ricerca dello Streptococco a livello del faringe e della ricerca nel siero di anticorpi anti-streptococcivi. La presenza di streptococchi nei campioni prelevati dalla sede infetta può essere appurata dopo incubazione di una notte su piastra di agar-sangue o, per i microorganismi di gruppo A, con la colorazione immediata con anticorpi fluorescenti. La dimostrazione dell'infezione si può ottenere in maniera indiretta evidenziando, durante il periodo di convalescenza, gli anticorpi antistreptococcici nel siero. Per

la conferma è necessario che campioni sequenziali mostrino variazioni del titolo poiché un singolo valore può risultare elevato per un'infezione anche molto precedente. Il prelievo di campioni di siero non deve essere effettuato con intervalli inferiori a 2 settimane e può essere sufficiente farlo anche ogni 2 mesi. Una significativa elevazione (o caduta) del titolo deve essere almeno pari a 2 diluizioni. Sono comunemente ricercati il titolo antistreptolisinico O (TAS) e lo Streptozyme test. Il TAS si fonda sulla ricerca degli anticorpi anti-streptolisina O. Lo streptozyme esplora la presenza nel siero di anticorpi contro 5 antigeni streptococcici. Un aumento significativo del titolo di ciascuno di questi 2 test, in 2-3 settimane, fa sospettare un'infezione recente.

Complesso maggiore di istocompatibilità e diagnostica delle malattie reumatiche

Sono state descritte associazioni fra malattie reumatiche, quali la spondilite anchilosante, altre spondilartriti, l'AR e, il LES e la malattia di Behcet. L'analisi dell'aplotipo HLA a fini diagnostici è, però, confinato alle Spondilartriti e alla Malattia di Behcet. Assumendo, inoltre, un valore prognostico in pazienti di AR la ricerca di antigeni HLA contenenti il cosiddetto epitopo condiviso.

Spondilite anchilosante e altre spondilartriti

La spondilite anchilosante è associata al B27 nel 90% circa dei pazienti Nord-Americani e Nord-Europei e nel 50% circa degli Italiani. Questi dati inducono a ricercare la presenza del B27 soprattutto nei casi dubbi e/o iniziali. La ricerca con tecniche di biologia molecolare dei sottotipi del B27 ha permesso di dimostrare che solo alcuni sottotipi di esso, quali il B27*05 e -B27*02, sono asso-

ciati alla malattia. Il B27 è associato, sia pure in minore frequenza, ad altre spondilartriti quali la sindrome di Fiessinger, altre artriti reattive e la spondiloartrite psoriasica.

Malattia di Behcet

L'eziologia della Malattia di Behcet è sconosciuta, ma è nota un'importante associazione con l'HLA B5 e B51 nel Mediterraneo orientale e nell'Asia orientale. La prevalenza dell'allele HLA B51 è alta fra i pazienti con malattia di Behcet che vivono nelle aree lungo la Via della Seta (più dell'80% dei pazienti asiatici presenta l'allele), ma non fra i pazienti che vivono nei paesi occidentali dove solo il 13% lo presenta. Questo allele contribuirebbe significativamente al rischio di sviluppare la malattia, ma solo nelle aree in cui la malattia è prevalente e non nei paesi occidentali. L'allele è anche importante nel determinare la gravità della malattia: è più comune nei pazienti con uveite posteriore (positività per l'allele nel 51% dei casi) e con interessamento del sistema nervoso centrale (dal 55 all'84% dei pazienti) rispetto ai soggetti con manifestazioni meno gravi di malattia. Altri geni HLA correlati sono stati studiati, ma nessuno si è dimostrato essere così importante come l'HLA-B51 nella malattia di Behcet.

Artrite reumatoide

Sebbene l'eziopatogenesi della artrite reumatoide sia sconosciuta, è noto da tempo che alcuni alleli HLA-DR aumentano il rischio di sviluppare la malattia. L'ipotesi "dell'epitopo condiviso", penta peptide nelle posizioni 71-75 della catena Beta degli antigeni DR e contenuto nei seguenti antigeni il DRB1*0401, DRB1*0404, ha suggerito che l'aumentata suscettibilità sia legata a tale sequenza peptidica. La presenza di manifestazioni extra-articolari e una artropatia precocemente aggressiva sembrano essere più frequenti nei pazienti portatori

degli alleli *0401 e *0404, mentre la presenza dell'allele *0101 sembra essere correlato a una malattia con un decorso clinico meno aggressivo.

Lecture consigliate

J. H. Klippel, L. J. Crofford, J. H. Stone, C. M. Weyand. *Primer on the Rheumatic Disease*. 13 edizione 2008.

JH Klippel, PA, Dieppe. *Rheumatology*. 3th edizione. 2003.

S. Todesco, PF Gambari. *Malattie Reumatiche*. 4th edizione.

Firestein, Kelley's Textbook of Rheumatology. 8th edizione 2011.

E. Thorsby, B.A. Lie. HLA associated genetic predisposition to autoimmune diseases: Genes involved and possible mechanisms. *Transplant Immunology* 2005; 14:175-182.

Test di autovalutazione

- Quale dei seguenti fattori non influenza il valore della VES?
 - numero delle piastrine
 - numero delle emazie
 - concentrazione del colesterolo in circolo
 - presenza di necrosi tissutale
 - concentrazione del fibrinogeno
- Quale dei seguenti reattanti della fase acuta presenta la maggiore sensibilità nel riflettere l'inizio e la fine di un processo infiammatorio acuto?
 - VES
 - proteina C reattiva
 - fibrinogeno
 - aptoglobina
 - ferritina
- Qual dei seguenti autoanticorpi è specifico della Sclerosi Sistemica?
 - anti-DNA topo isomerasi I
 - anti-DNA topo isomerasi II
 - anti-RNA polimerasi IV
 - anti DNAds
 - antiRNass
- In quale delle seguenti condizioni la tipizzazione HLA può avere un valore diagnostico?
 - artrite reumatoide
 - artrite psoriasica
 - spondilartrite sieronegativa
 - gota
 - artropatia da cristalli di pirofosfato
- Quale delle seguenti condizioni può associarsi alla positività del Fattore Reumatoide?
 - gota
 - artrite psoriasica
 - spondilite anchilosante
 - endocardite infettiva
 - emocomatosi

PARTE

II

Guido Valesini

7 Malattie da attivazione dell'immunità innata, Artriti infettive e post-infettive, Spondilartriti



7.1 Le Malattie Autoinfiammatorie Monogeniche

Mauro Galeazzi, Luca Cantarini

Introduzione

Le Malattie Autoinfiammatorie Sistemiche (MAIS) rappresentano un gruppo eterogeneo di affezioni caratterizzate da flogosi recidivanti apparentemente primitive a carico di vari organi o apparati, in particolare articolazioni e cute. Il termine "autoinfiammatorio" indica lo sviluppo apparentemente spontaneo di infiammazione in assenza di un titolo elevato di autoanticorpi specifici o di linfociti T auto-reattivi, tipici invece delle malattie autoimmuni. Tra le MAIS, si distingue un sottogruppo di patologie monogeniche denominate "febbri periodiche ereditarie", caratterizzate da un fenotipo clinico comune con episodi ricorrenti di febbre e altri sintomi di infiammazione sistemica (Tabella 7.1). Tale gruppo comprende la febbre mediterranea familiare (FMF), la sindrome associata al deficit parziale di mevalonato chinasi (*Mevalonate kinase deficiency*, MKD) anche conosciuta come sindrome da ipergammaglobulinemia D (HIDS), la sindrome periodica associata al recettore di tipo 1 del TNF- α (*tumor necrosis factor receptor-1-associated periodic syndrome*, TRAPS), la sindrome di Muckle-Wells (*Muckle-Wells syndrome*, MWS), l'orticaria familiare da freddo (*familial cold urticaria* o *familial cold autoinflammatory syndrome*, FCU/FCAS), e la

sindrome NOMID/CINCA (*neonatal onset multisystem inflammatory disease*, NOMID) (*chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome*, CINCA), la sindrome PAPA (*Pyogenic sterile Arthritis, Pyoderma gangrenosum and Acne*), la sindrome di Blau (SB), la sindrome di Majeeed (SM) e la DIRA (*Deficiency of the Interleukin-1 Receptor Antagonist*). Al gruppo delle malattie autoinfiammatorie monogeniche va affiancato un insieme di malattie multifattoriali la cui patogenesi sembra dominata da un'alterazione nell'immunità innata, tra cui la malattia di Still, la sindrome PFAPA (*periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis*) e la malattia di Behçet. Un'alterazione dell'immunità innata sembra essere implicata anche in varie altre malattie come la gotta, il diabete mellito, la malattia di Alzheimer e le malattie fibrosanti come la pneumopatia fibrosa idiopatica. In questa sede descriveremo le MAIS infiammatorie monogeniche.

Febbre mediterranea familiare (FMF)

La FMF rappresenta la sindrome autoinfiammatoria più diffusa ed ha incidenza particolarmente elevata in tutto il bacino del mediterraneo. Essa è una malattia autosomi-

Tabella 7.1 - Principali caratteristiche cliniche, laboratoristiche e terapeutiche delle sindromi autoinfiammatorie monogeniche.

Età di esordio		Criteri e manifestazioni cliniche suggestive di diagnosi	Esami di laboratorio	Terapie
FMF	Prime due decenni di vita; età adulta	<p>- Criteri diagnostici di Tel-Hashomer:</p> <p>A) Maggiori: 1) episodi ricorrenti di febbre associati a peritonite, pleurite, pericardite o sinovite; 2) amiloidosi AA, in assenza di altre patologie predisponenti; 3) buona risposta alla somministrazione giornaliera di colchicina</p> <p>B) Minori: 1) episodi febbrili ricorrenti; 2) eritema simil-erisipeloide; 3) storia familiare positiva di FMF in un parente di 1° grado</p> <p>L'amiloidosi secondaria rappresenta un'evenienza non rara nei soggetti privi di opportuna terapia</p>	<p>- Aumento degli indici di infiammazione (VES, PCR, SAA, aptoglobina, fibrinogeno)</p> <p>- Leucocitosi neutrofila, trombocitemia, anemia</p> <p>- Aumento di Ig A e D sieriche (meno frequente)</p> <p>- Analisi genica</p>	<p>- Colchicina</p> <p>- Agenti anti-IL-1β</p> <p>- Agenti anti-TNFα</p>
	Infanzia ed adolescenza; età adulta	<p>Attacchi infiammatori della durata variabile fino 3 settimane, caratterizzati da:</p> <p>-Febbre</p> <p>-Artralgie e più raramente mono-oligoartrite e/o tenosinoviti</p> <p>-Edema periorbitale, spesso associato ad eritema monolaterale, dolore oculare e congiuntivite</p> <p>-Rash cutaneo eritematoso serpiginoso (macule eritematose migranti e/o placche edematose migranti dolorose)</p> <p>-Sierositi</p> <p>-Dolore addominale, diarrea o stipsi, nausea e/o vomito</p> <p>-Fascite cronica, crampi muscolari e/o mialgie migranti centrifughe, cui può corrispondere una placca eritematosa simil erisipeloide sulla cute sovrastante</p> <p>-Linfoadenopatia</p> <p>-Astenia e malessere generale</p> <p>L'amiloidosi secondaria rappresenta un'evenienza non rara</p>	<p>- Leucocitosi neutrofila e trombocitemia</p> <p>- Aumento degli indici di infiammazione (VES, PCR, SAA, aptoglobina, fibrinogeno)</p> <p>- Utile il monitoraggio di proteinuria e indici di funzionalità renale, il cui aumento può essere suggestivo di amiloidosi secondaria</p> <p>- Analisi genica</p>	<p>- Corticosteroidi</p> <p>- Agenti anti-IL-1β</p> <p>- Agenti anti-TNFα</p>
CRIPIRINOPATIE	FCAS	Entro i primi 6 mesi di vita; segnalata l'insorgenza in età adulta	<p>- Leucocitosi neutrofila, trombocitemia e anemia da malattia cronica</p> <p>- Aumento degli indici di infiammazione (VES, PCR, SAA, aptoglobina, fibrinogeno)</p>	Agenti anti-IL-1 β (Anakinra, Canakinumab, Rilonacept)
	MWS	Primi mesi di vita	<p>- Aumento degli indici di infiammazione (VES, PCR, SAA, aptoglobina, fibrinogeno)</p>	
	CINCA	Presente alla nascita	<p>Utile il monitoraggio di proteinuria e indici di funzionalità renale, il cui aumento può essere suggestivo di amiloidosi secondaria</p> <p>Analisi genica</p>	

Tabella 7.1 – Segue

	Fra di esordio	Criteri e manifestazioni cliniche suggestive di diagnosi	Esami di laboratorio	Terapie
S. da IgD	Infanzia	Attacchi infiammatori acuti, irregolari, della durata di circa 3-7 giorni, caratterizzati da: - Febbre - Coinvolgimento gastrointestinale (dolore addominale, vomito e/o diarrea) - Afrosi orale - Rash eritematoso maculare migratorio generalizzato; più raramente orticaria, eritema nodoso o porpora - Linfadenopatia dolorosa generalizzata, in particolare cervicale, splenomegalia - Artralgia e/o artrite - Cefalea, astenia e malessere generale L'amiloidosi secondaria rappresenta un'evenienza rara ma possibile (3%)	- Leucocitosi - Aumento degli indici di infiammazione (VES, PCR, SAA, aptoglobina, fibrinogeno) - Possibile aumento delle concentrazioni sieriche di IgD (> 100UI/ml), di IgA e delle concentrazioni urinarie di acido mevalonico - Analisi genica	- FANS e Corticosteroidi (in acuto effetto parziale sui sintomi) - Statine - Agenti anti-IL-1β - Agenti anti-TNFα
Sindrome di Blau	Infanzia	Triade artrite, dermatite, uveite granulomatosa Il quadro istologico è suggestivo di infiammazione granulomatosa non-caseosa	- Aumento degli indici di infiammazione (VES e PCR) - Analisi genica	- Corticosteroidi - Agenti anti-IL-1β - Agenti anti-TNFα
MAIS piogeniche	Prima infanzia	- PAPA: artriti sterili piogeniche; pioderma gangrenoso; acne nodulo-cistica - MS: osteomielite multifocale sterile, anemia disritropoietica e dermatosi neutrofila cronica diffusa - DIRA: osteomielite multifocale, periostite, lesioni cutanee pustolose variabili nelle loro dimensioni, manifestazioni cutanee ittiosiche, alterazioni ungueali, epatosplenomegalia e rischio di insufficienza multiorgano.	- Aumento degli indici di infiammazione (VES e PCR) - Analisi genica	- Corticosteroidi - Agenti anti-IL-1β - Agenti anti-TNFα (S. PAPA)

Abbreviazioni: CINCA: Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular Syndrome; DIRA: Deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist; IgD: Immunoglobuline D; FCAS: Familial Cold Autoinflammatory Syndrome; FMF: Familial Mediterranean Fever; MAIS: Malattie Autoinfiammatorie Sistemiche; MS: Majeed syndrome; MWS: Muckle-Wells Syndrome; PAPA: Pyogenic Arthritis with Pyoderma gangrenosum and cystic Acne syndrome; PCR: proteina C-reattiva; SAA: Siero Amiloide A; TRAPS: Tumor necrosis factor Receptor-Associated Periodic Syndrome; VES: velocità di eritrosedimentazione.

ca recessiva dovuta a mutazioni a carico del gene *MEFV* (*MEditerraneanFeVer*), sul cromosoma 16 (16p13.3), che codifica per una proteina chiamata pirina o marenostrina, coinvolta nell'attivazione dell'interleuchina 1 β . Dal punto di vista clinico è caratterizzata da brevi attacchi ricorrenti di febbre, sierositi che si manifestano con dolore toracico e addominale, artrite e lesioni cutanee eritematose con le caratteristiche dell'erisipela. Segni e sintomi meno comuni sono rappresentati da mialgie, afte orali, dolore scrotale, splenomegalia, congiuntivite, meningite e alterazioni dell'elettroencefalogramma. L'esordio della febbre è spesso improvviso e i singoli episodi hanno una durata di 1-4 giorni con risoluzione spontanea; gli attacchi sono separati da periodi di completo benessere e ricorrono senza regolare periodicità, con una frequenza variabile. L'esordio della malattia avviene prima dei 10 anni d'età in circa il 60% dei casi, ma nel 40% dei casi le prime manifestazioni si presentano tra i 10 e i 30 anni e nel 2% dei casi dopo i 30 anni. Sebbene il gene responsabile della FMF sia stato identificato oltre un decennio fa, la malattia viene ancora diagnosticata sulla base delle manifestazioni cliniche piuttosto che sull'analisi genetica. Negli anni sono stati proposti vari criteri clinici per la diagnosi di FMF, di cui i criteri di Tel Hashomer sono senz'altro i più diffusi nel mondo. Essi sono suddivisi in maggiori (episodi ricorrenti di febbre associati a sierositi, amiloidosi di tipo AA in assenza di altre malattie predisponenti e risposta favorevole alla colchicina) e minori (episodi ricorrenti di febbre, eritema simil-erisipela, FMF in un parente di primo grado). Devono essere soddisfatti due criteri maggiori o un criterio maggiore e due criteri minori per una diagnosi definitiva, mentre se sono presenti un criterio maggiore e un criterio minore si parla di diagnosi probabile. Le alterazioni ematochimiche presenti durante l'attacco acuto sono aspecifiche e sono costituite dall'aumento degli indici di flogosi e dalla leucocitosi neutrofila. La dia-

gnosi differenziale va posta nei confronti di patologie quali l'appendicite, la pleurite, la pericardite, l'artrite settica, l'artrite idiopatica giovanile, le vasculiti, le malattie infiammatorie croniche, la torsione testicolare, la pancreatite e la colecistite. La più temibile complicanza della FMF è rappresentata dalla amiloidosi AA a carico del rene, ma che può interessare anche l'intestino, la milza, il fegato, il cuore e le ghiandole esocrine. La maggior parte dei pazienti con coinvolgimento renale sviluppa una sindrome nefrosica e può andare incontro ad insufficienza renale cronica. Ad oggi, la colchicina rappresenta il trattamento di prima scelta nei pazienti affetti da FMF. Circa il 95% dei pazienti mostra una remissione completa della sintomatologia e degli episodi febbrili. In aggiunta la colchicina ha dimostrato di essere in grado di ridurre drasticamente l'incidenza di amiloidosi secondaria. Recentemente nei pazienti non responsivi o in quelli nei quali il trattamento con colchicina doveva essere sospeso per la comparsa di eventi avversi, si è rivelata estremamente promettente ed efficace l'inibizione farmacologica dell'IL-1 β e del TNF- α .

Sindrome periodica associata al recettore 1 del TNF (TRAPS)

La sindrome periodica associata al recettore del TNF (TRAPS), descritta per la prima volta nel 1982 in una famiglia di origine irlandese e nota come "febbre iberiana", è la più comune patologia autoinfiammatoria autosomica dominante. Essa è causata da mutazioni nel gene *TNFRSF1A* che codifica per il recettore di 55 kDa del TNF- α (TNFRSF1A o TNFR p55). L'età media di esordio della malattia è di circa 3 anni, ma è possibile anche un esordio in età adulta, nei portatori delle cosiddette mutazioni a bassa penetranza. Gli attacchi durano mediamente 21 giorni e ricorrono solitamente ogni 5-6 settimane. Gli attacchi

tipici iniziano frequentemente con crampi muscolari, seguiti da febbre associata a volte con manifestazioni cutanee, artrite, coinvolgimento addominale, oculare, respiratorio, genitourinario e linfadenopatie. La più comune manifestazione cutanea è l'eritema centrifugo migrante soprastante l'area colpita da mialgia. Tali lesioni sono dolenti alla palpazione e calde al termotatto e prevalgono a livello degli arti inferiori, superiori e torace. Il dolore muscolare è sempre presente nelle TRAPS e colpisce solo un distretto corporeo, con migrazione centrifuga nel corso di alcuni giorni. Non è riportato l'aumento degli enzimi muscolari. Le artralgie sono più comuni della sinovite franca e in caso sia presente artrite, questa è solitamente non erosiva, asimmetrica, monoarticolare a carico delle grandi articolazioni. Il dolore addominale è un altro aspetto tipico della TRAPS ed è il riflesso di uno stato infiammatorio a carico della cavità peritoneale e dei muscoli della parete addominale. Il coinvolgimento dell'occhio può manifestarsi con congiuntivite, edema periorbitale, uveite ed irite. Gli esami di laboratorio mostrano una elevazione aspecifica degli indici di flogosi e una leucocitosi neutrofila; molti pazienti possono presentare una gammopatia policlonale. L'amiloidosi rappresenta la più temibile complicanza a lungo termine nei pazienti affetti da TRAPS e si verifica in circa il 25% dei pazienti. Tuttavia, è doveroso sottolineare come tra le malattie autoinfiammatorie la TRAPS sia clinicamente la più variabile e multiforme, soprattutto quando l'esordio della malattia compare in età adulta. In questi casi la malattia si può presentare in forma incompleta e atipica, esprimendosi ad esempio con una pericardite recidivante o una miocardite come unica manifestazione clinica. In questi casi, inoltre, la durata degli attacchi febbrili è spesso molto inferiore ponendo importanti problemi di diagnosi differenziale con la FMF. Gli episodi febbrili solitamente rispondono al trattamento con corticosteroidi. Ciò no-

nostante, a causa della prolungata durata degli episodi febbrili e della tendenza alla cronicizzazione, alcuni pazienti diventano steroide-dipendenti. Grazie alle maggiori e recenti acquisizioni patogenetiche, la malattia è stata trattata con successo mediante farmaci biologici anti-TNF- α . Recentemente è stata descritta una risposta eccellente ai farmaci biologici ad azione anti-IL-1 (anakinra e canakinumab), e anti-IL-6 (tocilizumab), nei pazienti che mostravano mancata risposta o perdita di efficacia agli anti-TNF.

Sindromi periodiche associate alla criopirina (CAPS)

Fra il 1999 e il 2001 queste affezioni sono state riconosciute come secondarie a mutazioni del gene *NALP3*, localizzato sul cromosoma 1q44 e trasmesse con modalità autosomica dominante. Il gene *NALP3* codifica per una proteina chiamata criopirina, coinvolta nella risposta infiammatoria. Le sindromi periodiche associate alla criopirina (CAPS) sono tre espressioni fenotipiche della stessa patologia autosomica dominante e sono rappresentate da:

- Orticaria familiare da freddo (FCAS), la più lieve
- Sindrome di Muckle-Wells (MWS)
- Sindrome CINCA (anche detta NOMID/CINCA), la più severa

L'orticaria familiare da freddo è caratterizzata da febbre con brivido, rash cutaneo ed artralgie tipicamente scatenate dall'esposizione al freddo (con insorgenza in un arco di tempo che varia da trenta minuti fino a sei ore dall'esposizione). Durante gli attacchi gli esami di laboratorio possono mettere in luce una leucocitosi neutrofila e l'aumento degli indici di flogosi; l'amiloidosi sistemica è una complicanza relativamente poco frequente e la prognosi quoad vitam è generalmente buona. La sindrome di Muckle-Wells (MWS) è invece caratterizzata da orticaria, progressiva sordità neuro-sensoriale, progressiva atrofia

del nervo ottico fino alla cecità ed amiloidosi. Le prime manifestazioni della MWS compaiono solitamente durante l'infanzia e consistono in un'orticaria non pruriginosa, febbre non elevata, artrite e congiuntivite. La perdita dell'udito inizia durante l'adolescenza ed evolve lentamente verso la sordità. La triade clinica composta da rash cutaneo, meningite cronica ed artropatia caratterizza invece la sindrome NOMID/CINCA. Il rash cutaneo, simil-orticarioide, migrante e non pruriginoso, è persistente e presente nel 75% dei casi già alla nascita. Il coinvolgimento del sistema nervoso centrale si manifesta nei primi anni di vita con cefalea, crisi epilettiche, episodi transitori di emiplegia e spasticità degli arti inferiori. Segni e sintomi neurologici riflettono inoltre la presenza di una meningite cronica asettica che nel corso del tempo è causa di progressiva atrofia cerebrale e conseguente ritardo mentale. Il coinvolgimento dell'occhio può condurre a progressiva perdita del visus fino alla cecità ed in circa la metà dei pazienti è presente uveite anteriore cronica. Le deformità muscolo-scheletriche sono rappresentate dall'ipertrofia rotulea, conseguenza di una prematura ossificazione, da anomalie a carico delle epifisi e delle metafisi, legate ad ipertrofia delle cartilagini di accrescimento, accorciamento delle mani e dei piedi con ipopcratismo digitale, da macrocefalia e bozze frontali prominenti. In aggiunta nel corso degli anni i pazienti possono sviluppare una sordità neurosensoriale progressiva. Gli esami di laboratorio mostrano un aumento aspecifico degli indici di flogosi, una leucocitosi neutrofila ed eosinofila (probabilmente legata ad un aumento delle interleuchine 3 e 5 circolanti), piastrinosi ed aumento della siero amiloide A che nel 25% dei pazienti può portare ad amiloidosi secondaria. Ad oggi l'unico farmaco riconosciuto per la terapia delle criopirinopatie è il canakinumab, inibitore dell'IL-1 β , ma anche altri agenti anti-IL-1 (anakinra e rilonacept) si sono dimostrati utili. FANS e corticosteroidi, invece, non arrestano la progressione della malattia.

Sindrome associata al mevalonato chinasi (MKD)

La sindrome da deficit di mevalonato chinasi, o febbre periodica con gamma-globulinemia di tipo D (HIDS), descritta per la prima volta nel 1984, è una patologia trasmessa come carattere autosomico recessivo a penetranza completa ed è causata da mutazioni del gene della mevalonato chinasi (MVK) situato sul cromosoma 12 (12q24). La mevalonato chinasi è un enzima che interviene nella biosintesi del colesterolo e degli isoprenoidi; mutazioni a carico della MVK sono responsabili anche di un altro disordine ereditario, l'aciduria mevalonica (MA). I pazienti con MA accanto ad una sintomatologia infiammatoria, simile a quella dei pazienti con HIDS, sviluppano anche ritardo mentale, atassia, miopia, cataratta, dismorfismi e scarso accrescimento; la HIDS può essere considerata una forma lieve di MA. I pazienti con HIDS, a differenza di quanto avviene nei pazienti con MA mantengono una attività enzimatica residua (1-7% rispetto ai controlli normali). Quale sia il meccanismo patogenetico degli episodi infiammatori non è noto, ma si ritiene che possano essere scatenati da stimolazioni antigeniche ed essere legati alla ridotta attività dell'enzima mevalonato chinasi. La HIDS esordisce nel 75% dei casi entro il primo anno di vita, nella totalità dei casi entro i 5 anni di età; solitamente persiste per tutta la vita, ma gli attacchi tendono a diminuire d'intensità e frequenza. Dal punto di vista clinico si manifesta con febbre elevata spesso accompagnata da brividi, della durata di 4-7 giorni e che ricorre generalmente ogni 2-3 settimane; gli episodi febbrili possono essere preceduti da cefalea, astenia, irritabilità e faringite. Possono inoltre essere presenti artralgie, afte orali, linfadenopatie laterocervicali, vomito, diarrea e dolore addominale. È frequente il coinvolgimento cutaneo che si manifesta come rash polimorfo (maculare, papulare, orticarioide, nodulare). Gli esami ematochimici mostrano quasi sempre un aumento delle IgD (>100

UI/ml riscontrate in due occasioni a distanza di almeno un mese) (reperto utile per la diagnosi, ma poco specifico), elevazione aspecifica degli indici di flogosi durante gli attacchi acuti, aciduria mevalonica e presenza di neopetina nelle urine. Non esiste correlazione fra i livelli sierici di IgD e gravità della malattia. La prognosi quoad vitam è buona e raramente la HIDS complica con l'amiloidosi. I periodi intercritici sono caratterizzati da pieno benessere. La febbre solitamente risponde alla somministrazione di corticosteroidi ad alto dosaggio (prednisona 1 mg/kg/die in singola dose) e a causa della elevata frequenza degli episodi febbrili molti pazienti necessitano di trattamento pressoché ininterrotto. Il trattamento con farmaci anti-TNF ha evidenziato una riduzione della frequenza degli episodi febbrili in alcuni pazienti sottoposti a trattamento, ma non in tutti. Recentemente, l'utilizzo di anakinra (antagonista del recettore dell'IL-1) e di etanercept (agente anti TNF- α) si è rivelato efficace. Alcuni autori hanno invece descritto una favorevole risposta al trattamento con simvastatina prospettando un intervento terapeutico di tipo "metabolico".

Sindrome PAPA. La sindrome PAPA è una malattia autosomica dominante determinata da una mutazione a carico del gene PSTPIP1, che codifica per la prolina-serina-treonina fosfatasi, interagente con la proteina 1 (PSTPIP1, proline/serine/threoninephosphatase-interacting protein 1). PSTPIP-1 è una proteina adattatrice associata al citoscheletro ed espressa in particolar modo nelle cellule ematopoietiche. La sua funzione è quella di modulare, tra l'altro, il rilascio dell'IL-1. La sindrome PAPA si manifesta tipicamente in età infantile con artrite erosiva ricorrente, spontanea o indotta da traumi anche di lieve entità. Con l'adolescenza aumentano i sintomi cutanei, che includono una grave acne cistica, ulcere ricorrenti sterili non tendenti alla guarigione, spesso inquadrati erroneamente nel quadro del pioderma gangrenoso, e il pathergy test positivo con frequenti ascessi nei siti di iniezione.

Sindrome di Blau. La sindrome di Blau è una rara patologia granulomatosa autosomica dominante determinata da mutazioni a carico del gene NOD2, che codifica per una proteina coinvolta nell'apoptosi. Questa malattia autoinfiammatoria si caratterizza clinicamente per la triade dermatite granulomatosa, artrite simmetrica e uveite ricorrente. Nella maggior parte dei casi la malattia esordisce prima dei 3-4 anni di età, ma a volte i sintomi non compaiono prima dei 10 anni. L'esordio interessa più spesso la cute e le articolazioni, mentre l'occhio viene generalmente interessato più tardi.

Sindrome di Majeed. La sindrome di Majeed è una patologia a trasmissione autosomica recessiva dovuta a mutazioni a carico del gene *LPIN2*, sito sul cromosoma 18. Essa è caratterizzata da osteomielite multifocale cronica ricorrente (CRMO, *chronic recurrent multifocal osteomyelitis*) ad esordio precoce e con un decorso che si protrae per tutta la vita. Inoltre si associa ad anemia diseritropoietica congenita e dermatite transitoria, spesso con le caratteristiche della sindrome di Sweet (infiltrati neutrofilici cutanei).

Sindrome DIRA. La sindrome DIRA (*Deficiency of the IL-1 receptor antagonist*) è una malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva dovuta a mutazioni nel gene *IL1RN* che codifica per la proteina IL-1RA, antagonista recettoriale endogeno dell'IL-1. La patologia si può manifestare con processi infiammatori a carico di qualsiasi organo o apparato, ma sono colpiti in particolare l'osso, con interessamento del periostio, e la cute con eritema e pustolosi soprattutto, ma non solo, in seguito a tagli e ferite locali.

Lettere consigliate

Galeazzi M, Gasbarrini G, Ghirardello A, Grandemange S, Hoffman HM, Manna R, Podsiadek M, Punzi L, Sebastiani GD, Tóitou I, Doria A. Autoinflammatory syndromes. Clin Exp Rheumatol. 2006;24:S79-85.

Muscarì I, Iacoponi F, Cantarini L, Lucherini OM, Simonini G, Brizi MG, Vitale A, Frediani B,

- Cimaz R, Galeazzi M. The diagnostic evaluation of patients with potential adult-onset autoinflammatory disorders: our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2012;12:10-3.
- Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. *Horror autoinflammaticus* the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:621-68.
- Federici S, Caorsi R, Gattorno M. The autoinflammatory diseases. *Swiss Med Wkly.* 2012 19;142:w13602.
- Cantarini L, Lucherini OM, Muscari I, Frediani B, Galeazzi M, Brizi MG, Simonini G, Cimaz R. Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): state of the art and future perspectives. *Autoimmun Rev.* 2012;12:38-43.
2. Quale dei seguenti parametri di laboratorio è valutato per monitorare l'evoluzione della Febbre Mediterranea Familiare?
 - a. proteina C reattiva
 - b. C3
 - c. VES
 - d. IgD
 - e. Serum Amiloid A
 3. Quale malattia autoinfiammatoria monogenica è caratterizzata dalla triade artrite-sierosite-erisipela?
 - a. febbre mediterranea familiare
 - b. Sindrome di Muckle-Wells
 - c. orticaria da freddo
 - d. sindrome CINCA
 - e. sindrome periodica associata al recettore 1 del TNF

Test di autovalutazione

1. Quale è la malattia autoinfiammatoria monogenica più diffusa?
 - a. febbre mediterranea familiare
 - b. orticaria da freddo
 - c. sindrome CINCA
 - d. sindrome da IperIgD
 - e. sindrome periodica associata al recettore 1 del TNF
4. In quale delle seguenti malattie reumatiche dell'adulto gioca un ruolo l'attivazione dell'inflammasoma?
 - a. malattia di Still
 - b. gotta
 - c. malattia di Behcet
 - d. tutte e tre
 - e. nessuna delle tre

7.2 Artriti da agenti infettivi

Rossana Scrivo, Giancarlo Iaiani, Guido Valesini

Introduzione

Le artriti da agenti infettivi sono causate dall'azione nel microambiente articolare di un agente infettivo, sia esso un batterio, un virus, un micete o un parassita, che si moltiplica attivamente nel cavo articolare provocando un'intensa risposta infiammatoria (Tabella 7.2). Le forme acute sono generalmente provocate da batteri piogeni o virus, mentre le artriti da funghi e micobatteri sono più subdole e tendono a cronicizzare.

Le artriti infettive rappresentano una delle rare emergenze in ambito reumatologico per la potenziale capacità di compromettere in maniera irreversibile la funzionalità articolare e per gli elevati tassi di mortalità che giungono sino al 30%, specie se concomita un quadro settico generalizzato. Una rapida e approfondita valutazione di un paziente con sospetta artrite infettiva e la successiva istituzione di una specifica terapia sono decisive per limitare le sequele. Le manifestazioni cliniche, la severità, il trattamento e la prognosi di tali patologie rispettano il paradigma delle malattie infettive, basato sull'interazione ospite-patogeno-ambiente: dipendono quindi dalle

caratteristiche del paziente (stato immunologico, comorbidità, artropatie pre-esistenti), dall'identificazione e dalla virulenza dell'agente microbico e dalla sorgente d'infezione.

Nella presente trattazione vengono esposte le principali forme cliniche di artriti infettive, suddivise in base alla tipologia dell'agente microbico. Rimangono escluse le infezioni peri-protesiche e le osteomieliti: va comunque ricordato che queste entità nosografiche sono frequenti, presentano elevati costi assistenziali e sociali e sono difficili da diagnosticare e trattare.

Artriti Batteriche

Le artriti infettive di origine batterica, dette anche piogeniche, settiche o suppurative, sono le più frequenti e in particolare lo *Staphylococcus aureus* rappresenta l'agente eziologico più comune sia in Europa che negli Stati Uniti. L'incidenza stimata nella popolazione generale è di 2-10 casi/100.000 persone/anno ed è più elevata nei pazienti con fattori predisponenti. Per esempio, nei soggetti con artrite reumatoide (AR) tali stime salgono a 28-38 casi/100.000 persone/anno.

Tabella 7.2 - Classificazione delle artriti infettive in base all'agente eziologico.

Artriti batteriche	Non-Gonococciche: da piogeni, Brucella, Micobatteri; malattia di Lyme, malattia di Whipple Gonococciche
Artriti virali	Da Parvovirus B19, HCV, HBV, HIV, HTLV-I, virus trasmessi da artropodi
Artriti fungine	Da Actinomiceti, Aspergillus, Blastomyces, Candida, Coccidioides, Cryptococcus, Histoplasma, Sporothrix
Artriti parassitarie	Da Echinococco, Filarie, Giardia lamblia, Schistosoma mansoni, Tenie, Toxoplasma gondii

I fattori di rischio legati all'ospite per l'insorgenza delle artriti infettive sono elencati in Tabella 2. Malgrado la disponibilità di nuovi antibiotici, l'assistenza ospedaliera e le misure fisioterapiche, le sequele si osservano sin nel 50% dei casi e negli ultimi 30 anni non vi è stata una sensibile variazione in termini di morbilità e mortalità.

Le classiche vie di acquisizione dell'infezione sono quella ematogena durante una batteriemia (il tessuto sinoviale non è dotato di membrana basale, per cui i germi raggiungono agevolmente il cavo articolare), per diffusione da infezioni ossee o dei tessuti molli contigui, per inoculazione diretta a seguito di traumi o morsi. Più raramente l'artrite insorge dopo infiltrazioni locali di glucocorticoidi o altre procedure intra-articolari.

Generalmente, la presentazione clinica delle artriti batteriche è quella di una monoartrite che esordisce in modo acuto, appalesandosi nell'arco di 2 settimane o più spesso entro pochi giorni con i classici sintomi e segni infiammatori: dolore, tumefazione, talvolta arrossamento e limitazione funzionale ai movimenti attivi e passivi. Ai fini pratici, è prudente considerare settica ogni monoartrite acuta prima che sia dimostrato il contrario. L'articolazione colpita più di frequente è il ginocchio (50% dei casi), seguono l'anca (soprattutto nei bambini), la spalla, il polso. L'impegno articolare, in genere eclatante, può associarsi a sintomi sistemici quali febbre, brividi, malessere generale, linfadenopatia satellite, ma la presenza di queste manifestazioni non è costante, infatti la febbre all'esordio è presente solo in circa il 60% dei casi. Sono state descritte anche forme di artrite settica oligo o poliarticolare, di più comune riscontro negli immunodepressi o in caso di setticemia generalizzata.

L'analisi del liquido sinoviale risulta spesso dirimente per la diagnosi, perché consente di identificare il germe responsabile. Tuttavia, perché l'esito sia positivo, è opportuno rispettare alcuni accorgimenti: l'artrocentesi andrebbe eseguita prima di iniziare il trat-

tamento antibiotico e il campione di liquido sinoviale dovrebbe essere trasportato in tempi rapidi presso il laboratorio di microbiologia, specificando il sospetto diagnostico ed eventualmente anche il tipo di germe potenzialmente responsabile del quadro clinico. Alcuni batteri, infatti, come *Neisseria* o *Brucella* che sono a lenta crescita, richiedono specifici terreni e tempi prolungati di coltura. L'esame del liquido sinoviale fornisce altre utili informazioni a supporto del sospetto clinico: l'aspetto è torbido, la viscosità è marcatamente ridotta, la conta media di leucociti, prevalentemente polimorfonucleati, è compresa tra 50 e 150 $10^3/L$ (Figura 7.1). Infine, è frequente il riscontro di bassi livelli di glucosio ed elevati livelli di procalcitonina. La presenza di cristalli nel liquido sinoviale non deve indurre ad escludere la diagnosi di artrite settica, poiché le artriti microcristalline possono coesistere con quelle infettive. Se

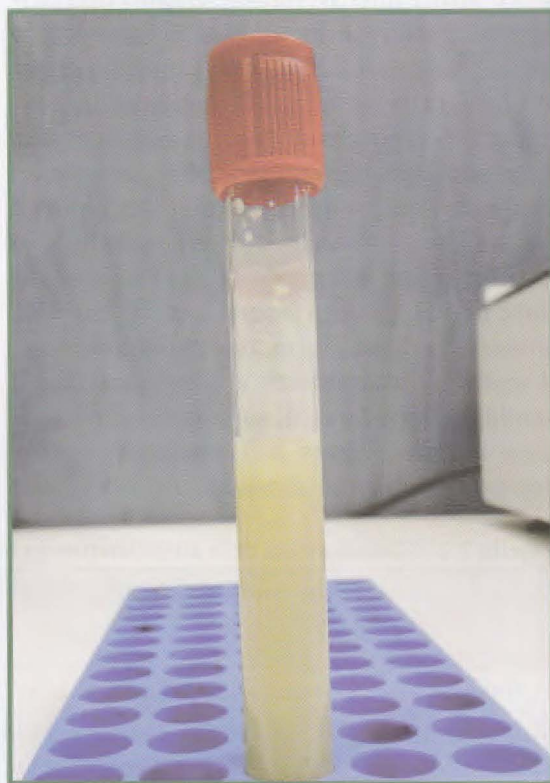


Figura 7.1 – Aspetto purulento del liquido sinoviale prelevato da un paziente con artrite settica.

l'esame colturale del liquido sinoviale risulta negativo si può ricorrere alla biopsia sinoviale o a metodiche molecolari come la Polymerase Chain Reaction (PCR), sebbene queste ultime necessitino ancora di validazione e siano scarsamente diffuse nella pratica clinica.

Di notevole utilità diagnostica sono anche le indagini batterioscopiche e colturali a livello di ogni possibile focolaio extra-articolare dal quale possa originare l'infezione. Inoltre, prima di avviare il trattamento antibiotico dovrebbero essere eseguite le emocolture; la leucocitosi e l'incremento di VES e proteina C-reattiva sono presenti nella maggior parte dei pazienti ma, essendo indagini poco specifiche, la loro utilità è limitata al monitoraggio della risposta alla terapia.

Gli esami strumentali rivestono un ruolo complementare nell'iter diagnostico delle artriti batteriche: la risonanza magnetica e la tomografia computerizzata possono essere applicate in fase precoce per confermare la presenza e valutare l'estensione dell'infiammazione articolare, mentre la radiografia tradizionale è più utile in fase tardiva per definire l'entità del danno strutturale.

Di seguito trattiamo le artriti batteriche proponendo la classica distinzione tra forme non-gonococciche (più frequenti) e gonococciche. Le artriti da Brucella, da Micobatteri, la malattia di Lyme e la malattia di Whipple, tutte forme non-gonococciche, vengono esposte separatamente per la loro peculiarità.

Artriti Non-Gonococciche. Potenzialmente tutti i batteri possono causare artriti settiche. Come già detto, tuttavia, il microbo più comunemente responsabile è lo *S. aureus*, con frequenze comprese tra il 37 e il 65% a seconda delle casistiche e addirittura del 75% nei pazienti con AR. Vengono sempre più spesso segnalati casi d'infezione da *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA), soprattutto in soggetti già precedentemente infettati dal medesimo germe. Inoltre, stanno assumendo particolare rilievo, perché dotati di notevole aggressività, i ceppi acquisiti in comunità

(Ca-MRSA) produttori della leucocidina di Panton-Valentine, isolati prevalentemente negli USA e in età pediatrica.

Gli Streptococchi rappresentano la seconda causa di artrite infettiva negli adulti. Tutti i gruppi emolitici identificati dalla classificazione di Lancefield sono stati riportati nelle varie casistiche. In Asia e, in minor grado, in Europa sta emergendo una zoonosi da *Streptococcus suis* in persone esposte direttamente a maiali o che si alimentano con carni suine non adeguatamente cotte.

I batteri gram-negativi provocano artriti infettive soprattutto in particolari categorie di soggetti quali neonati, anziani, immunodepressi, tossicodipendenti. In questi ultimi prevale *Pseudomonas aeruginosa*, mentre nei bambini di età inferiore a 5 anni *Kingella kingae*, un saprofita della mucosa orale, ha soppiantato *Haemophilus influenzae*, per il quale la diffusione del vaccino si è rivelata una strategia vincente nei paesi occidentali.

Altri germi potenzialmente responsabili di artriti batteriche sono *Corynebacterium* spp., *Salmonella* spp., *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*. Specie batteriche meno note sono associate a infezioni secondarie a morsi: *Pasteurella multocida* e *Capnocytophaga* spp. (cani o gatti), *Streptobacillus moniliformis* (ratti), *Eikenella corrodens* e *Fusobacterium nucleatum* (uomo). Infine, *Pantoea agglomerans* è il batterio più frequentemente isolato nelle artriti infettive conseguenti a puntura di spina di piante.

Le artriti settiche a coltura polimicrobica sono circa l'8%, mentre quelle a coltura negativa sono più spesso associate a infezioni da *Borrelia burgdorferi* o *Tropheryma whipplei*.

I meccanismi patogenetici attraverso cui questi microbi danneggiano le articolazioni non sono stati chiariti, ma gli studi condotti su modelli animali dimostrano come le condizioni che favoriscono l'esposizione di proteine intra-articolari (artropatie, traumi) creino una matrice che supporta l'adesione batterica. Successivamente intervengono de-

terminanti specifici dei singoli germi: pili per *K. kingae*, proteine di adesione al fibrinogeno per *Streptococcus agalactiae*, componenti della superficie batterica per *S. aureus*. Sebbene poi alcuni batteri possano produrre tossine particolarmente lesive, buona parte del danno articolare è provocata dalla risposta immunitaria all'infezione da parte dell'ospite.

Artriti Gonococciche. La *Neisseria gonorrhoeae* è stata per decenni la causa principale di artrite infettiva nei giovani sessualmente attivi, per poi avere un declino alla fine del secolo scorso. Tuttavia, la ripresa della diffusione delle malattie a trasmissione sessuale negli ultimi anni rende di nuovo attuale questo germe. L'artrite gonococcica è una delle due manifestazioni della malattia gonococcica disseminata; l'altra è una sindrome caratterizzata da pustole cutanee, tenosinoviti e artralgie senza artrite purulenta. L'artrite, che interessa prevalentemente ginocchia e polsi, si sviluppa in genere per disseminazione ematogena della *Neisseria* 2-3 settimane dopo l'infezione sessualmente acquisita, e spesso asintomatica, delle mucose genitali, rettali o faringee. L'infezione disseminata è 4 volte più frequente nelle donne, particolarmente ricettive nel periodo mestruale, durante la gravidanza e nel post-partum. Il Gonococco ha mostrato negli anni una crescente resistenza a numerosi antibiotici quali penicillina, tetracicline, chinolonici e, meno frequentemente, cefalosporine e spectinomina.

Artriti da Brucella. L'interessamento osteoarticolare è la principale forma d'infezione localizzata in corso di malattia: nei giovani si presenta spesso con una sacroileite monolaterale acuta oppure con un'artrite periferica generalmente a carico delle grosse articolazioni degli arti inferiori, mentre negli anziani è più frequente la spondilite lombare. Il decorso è cronico e l'infezione può esitare in una completa distruzione articolare. Se la coltura del liquido sinoviale risulta negativa può essere di ausilio diagnostico la sierologia (titolo anticorpale elevato oppure incremen-

to significativo del titolo nel tempo), anche se vi può essere cross-reattività con gli antigeni di *Yersinia enterocolitica* o delle *Salmonelle*. Spesso vi è neutropenia. La terapia deve essere protratta per almeno 6 settimane nelle forme semplici e per oltre 3 mesi in quelle complicate.

Artriti da Micobatteri. L'interessamento osseo e articolare da *Mycobacterium tuberculosis* viene riportato nell'1-3% dei casi di tubercolosi ed è di solito conseguenza di una disseminazione ematogena secondaria ad una primitiva infezione polmonare. Nei paesi sviluppati la localizzazione articolare è associata ai classici fattori di rischio per la tubercolosi: alcolismo, infezione da HIV, immunodepressione, neoplasie, diabete mellito, artropatie pre-esistenti. L'andamento clinico è quello di un'artrite cronica, spesso del ginocchio o del polso, in cui le manifestazioni della malattia extra-articolare, comprese quelle sistemiche, sono presenti solo in metà dei pazienti, anche se la quasi totalità ha una reazione positiva ai test immunologici *in vivo* (intradermoreazione secondo Mantoux) e *in vitro* (IGRA). La conferma diagnostica si ottiene dalla biopsia sinoviale, che consente di definire i caratteri istologici e di isolare il bacillo dalla coltura, mentre i test di amplificazione genica non sono stati validati su campioni biologici diversi dall'escreato e l'ibridazione *in situ* non è ampiamente diffusa. Gli schemi terapeutici sono quelli classici della forma polmonare ma, vista la crescente segnalazione di micobatteri resistenti, deve preventivamente essere eseguito il test di sensibilità farmacologica.

Le infezioni da micobatteri non-tubercolari (*Avium*, *Chelonae*, *Marinum*, etc.), clinicamente indistinguibili, sono in genere provocate da inoculazione diretta. La disseminazione ematogena è stata descritta occasionalmente e solo in pazienti gravemente immunocompromessi. Anche in questo caso la diagnosi si avvale principalmente del prelievo biotico, ma l'isolamento colturale è

reso più complesso dalle caratteristiche biologiche di questi agenti microbici. La terapia è guidata dall'antibiogramma e dal tipo di germe.

Malattia di Lyme. È una zoonosi trasmessa dalle zecche della specie *Ixodes scapularis* e *pacificus* negli USA e *I. ricinus* in Europa. Tali insetti inoculano la spirocheta responsabile della malattia, la *Borrelia*, della quale sono state identificate tre specie patogeniche (*B. burgdorferi* negli USA ed Europa, *B. afzelii* e *garinii* in Europa). È necessario che la zecca rimanga a contatto con l'ospite umano per almeno 24-36 ore affinché possa trasmettere la spirocheta. Le zecche a loro volta acquisiscono l'infezione sia dai roditori, i più importanti reservoir delle *Borrelie*, che dai cervi o altri ungulati, da cui le popolazioni adulte di zecche traggono nutrimento garantendosi la sopravvivenza. L'uomo rientra in questo ciclo come ospite accidentale delle spirochete, che vengono inoculate in zone nascoste come le pieghe inguinali e ascellari o il cuoio capelluto.

La malattia è stata descritta per la prima volta nel 1976, quando si presentò in forma epidemica nella cittadina di Lyme (Connecticut, USA), anche se all'epoca venne considerata come una forma atipica di artrite idiopatica giovanile. A partire dal 1982, anno in cui i Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hanno avviato la sorveglianza, è stata riportata una incidenza crescente negli USA, con oltre 22.500 casi confermati nel 2010, mentre in Italia il maggior numero di pazienti è stato osservato in Liguria e nelle regioni del Nord-Est. Sono colpiti più spesso i bambini nella fascia di età compresa tra 5 e 14 anni, in genere nella stagione estiva. In tal caso sono più spesso presenti le manifestazioni cutanee precoci della malattia, mentre quando questa esordisce negli altri periodi dell'anno prevalgono i sintomi più tardivi che interessano altri organi e apparati.

La Lyme è infatti una malattia multisistemica, ad espressione clinica variabile, che colpisce preferenzialmente la cute, le artico-

lazioni e il sistema nervoso. Le varie specie di *Borrelia* sono probabilmente responsabili delle differenze cliniche descritte in pazienti di diverse aree geografiche. In genere, entro un mese dall'infezione compare il segno patognomiconico della malattia, l'eritema cronico migrante, una lesione cutanea che si espande lentamente schiarendosi nella parte centrale, di solito evidente in corrispondenza della puntura della zecca. In alcuni pazienti la malattia si appalesa solo negli stadi più avanzati, quando la *Borrelia* è oramai disseminata nell'ospite, con artromialgie o frange mono-oligoartriti, soprattutto delle grosse articolazioni. L'artrite presenta carattere intermittente e migrante e, in circa il 10% dei pazienti, identificati dall'antigene HLA DRB1*0401, cronicizza nonostante la terapia antibiotica e si protrae anche per molti anni. Questa complicità è sostenuta da una reattività immunitaria dei linfociti B e T nei confronti di un autoantigene presente nella membrana e nel liquido sinoviale, l'endothelial cell growth factor. L'interessamento articolare può associarsi a quello neurologico, soprattutto nei soggetti non trattati. La neuroborreliosi si caratterizza per una ampia varietà di possibili manifestazioni: meningite asettica, encefalomielite, neuropatia craniale, radicoloneurite motoria o sensitiva, atassia cerebellare. I sintomi neurologici possono migliorare o regredire dopo settimane o mesi, anche senza trattamento. Più raramente sono state descritte anomalie cardiache (disturbi reversibili della conduzione atrioventricolare, miopericardite acuta, lieve disfunzione del ventricolo sinistro, cardiomiopatia dilatativa cronica) e oculari (congiuntivite, cheratite, uveite). Dopo settimane o mesi, se non è stata imposta alcuna terapia, la malattia evolve nel suo stadio più tardivo, di cui è tipica l'acrodermatite atrofica, una lesione cutanea simil-sclerodermica delle estremità, talvolta associata ad encefalomielite cronica e astenia.

La diagnosi va confermata con l'ausilio delle indagini sierologiche: dopo un mese dall'infezione la maggior parte dei pazienti presenta

positività per IgM e IgG anti-*Borrelia*, mentre il riscontro delle sole IgM deve essere considerato un falso positivo. Dopo la terapia, il titolo anticorpale si riduce lentamente, ma le IgM e le IgG possono persistere per anni. Pertanto, la positività per IgM non è necessariamente indicativa di infezione recente o di re-infezione, purché non siano presenti i sintomi tipici. Inoltre, data la frequenza con cui si riscontrano false positività, la ricerca degli anticorpi anti-*Borrelia* andrebbe eseguita solo nei pazienti con il fondato sospetto clinico di malattia, mentre i soggetti con bassa probabilità non dovrebbero essere né testati né trattati. Nelle fasi iniziali, prima della comparsa degli anticorpi, la biopsia delle lesioni cutanee o il prelievo di liquido sinoviale consentono di eseguire l'esame colturale, che tuttavia è poco sensibile, mentre la PCR su liquido sinoviale è positiva nel 50-70% dei pazienti.

Non vi sono linee guida circa la terapia antibiotica: molti propongono di iniziare il trattamento anche nei pazienti con malattia in fase precoce, quando ancora i test sierologici sono negativi, purché vi sia un elevato sospetto clinico. Gli schemi terapeutici più utilizzati in prima linea prevedono l'uso di ceftriaxone per via parenterale (1 g 2 volte al giorno per 14-21 giorni) oppure di doxiciclina (200 mg/die per 30 giorni). Nei bambini e nelle donne in gravidanza è preferibile utilizzare l'amoxicillina (500-750 mg 3 volte al giorno per 21 giorni). Spesso è necessario abbinare analgesici/antiinfiammatori per contrastare l'artrite. Il trattamento antibiotico è in genere risolutivo, ma talvolta si osservano delle resistenze con persistenza di astenia, artromialgie e disfunzioni neurocognitive ('post-Lyme syndrome'): in questi casi la terapia è controversa, poiché 2 diversi studi controllati hanno dimostrato che il trattamento antibiotico nel lungo termine non produce alcun beneficio.

Nelle zone endemiche sono raccomandate misure profilattiche tese ad evitare le punture degli insetti, come l'uso di indumenti protettivi o di repellenti. Inoltre, in caso di

puntura, è opportuno rimuovere rapidamente le zecche dalla cute.

Malattia di Whipple. È una malattia infettiva cronica sistemica causata dal batterio *T. whipplei*. Sebbene la malattia sia stata descritta per la prima volta all'inizio del secolo scorso, l'eziologia infettiva è stata accertata solo molti anni dopo con la microscopia elettronica e con le metodiche di biologia molecolare. Queste ultime hanno anche consentito di appurare che *T. whipplei* è un commensale ubiquitario, la cui prevalenza nella popolazione sana è 1.5-7%. La malattia tuttavia si sviluppa solo in una minoranza dei portatori: l'incidenza è infatti di 0.5-1 caso per milione di abitanti, ma è importante riconoscerla perché la prognosi può essere severa e l'esito è talvolta fatale. Sono colpiti quasi sempre maschi (86%) di origine caucasica (97%) e i primi sintomi compaiono a un'età media di 40 anni. *T. whipplei* è un batterio prevalentemente intracellulare con spiccato trofismo per monociti e macrofagi. Si ritiene che la sua persistenza nelle cellule, secondaria a una alterazione della degradazione intracellulare dei batteri, possa precedere l'invasione della mucosa intestinale e la successiva diffusione in altri organi. A supporto di tale ipotesi si può invocare l'assenza o il basso titolo di anticorpi nel siero dei pazienti, come conseguenza della glicosilazione degli antigeni batterici di superficie. Tale modificazione, catalizzata dagli enzimi dei macrofagi infettati, risulterebbe strategica perché *T. whipplei* possa eludere la fagocitosi e la risposta immunitaria umorale dell'ospite.

La malattia di Whipple è spesso diagnosticata tardivamente a causa della sua rarità, della eterogeneità delle manifestazioni cliniche e dell'esistenza di forme atipiche, in cui non c'è un riscontro istologico di interessamento intestinale. La trasmissione del batterio avviene probabilmente per via oro-fecale o oro-orale, visto che esso viene isolato dalle feci e dalla saliva. Nella maggioranza dei pazienti un'artrite intermittente o semplici artralgie precedono di anni (in media 7) la comparsa delle altre

manifestazioni cliniche. La diagnosi deve essere sempre sospettata nei maschi con episodi intermittenti di poliartrite simmetrica sieronegativa o oligoartrite delle grosse articolazioni (soprattutto ginocchia, polsi e caviglie), anche in assenza di sintomi intestinali. Nella forma classica della malattia, come già detto, all'impegno articolare fa seguito quello di altri organi/apparati con manifestazioni cliniche che testimoniano l'interessamento intestinale (diarrea cronica, calo ponderale), cardiaco (pericardite, endocardite, raramente miocardite), neurologico (spesso alterazioni neurocognitive, che rappresentano la complicità più severa della malattia), oculare (uveite, vitreite, retinite) e polmonare (pleurite e adenopatia granulomatosa mediastinica). Anche l'artrite cronica e le immagini radiografiche dimostrano una riduzione della rima articolare: tale reperto, associato alla comparsa di noduli sottocutanei, impone una diagnosi differenziale con l'AR, ma in genere nella malattia di Whipple le piccole articolazioni sono risparmiate e il fattore reumatoide è negativo. L'impegno assiale è più raro (6-40% dei casi), talvolta caratterizzato da anchilosi delle articolazioni sacroiliache e spondilofiti. Sono state descritte anche forme atipiche della malattia, con impegno neurologico isolato. In caso di sospetto clinico, l'iter diagnostico più appropriato deve contemplare il ricorso alle metodiche di biologia molecolare (PCR) su saliva, feci e liquido sinoviale: la negatività di tutti e 3 i campioni esclude la diagnosi, mentre se almeno uno dei test è positivo, la conferma diagnostica deve essere sostenuta dal riscontro istologico, su biopsie multiple del piccolo intestino perché le lesioni possono essere circoscritte, di un infiltrato mucosale di macrofagi schiumosi che si colorano con l'acido periodico di Schiff. La positività delle sole metodiche di biologia molecolare sui campioni intestinali è invece indicativa di malattia probabile e dovrebbe indurre a ripetere il test su ulteriori campioni di feci, saliva e liquido sinoviale, nonché su altri campioni biologici in base all'impegno clinico del paziente (liquor, umore acqueo, valvole

cardiache, linfonodi, disco intervertebrale). Se invece la positività della PCR si ottiene solo nelle feci o nella saliva, è probabile che il soggetto sia semplicemente un portatore sano del batterio e non un malato. Possono essere utili per la diagnosi anche la microscopia elettronica, che consente di visualizzare il batterio ma è disponibile solo in alcuni laboratori, e le metodiche di immunoistochimica con cui si evidenzia la presenza di anticorpi contro *T. whipplei* nei vari tessuti biologici. La VES e la proteina C-reattiva sono in genere elevate prima dell'inizio della terapia; possono essere presenti anche anemia, leucocitosi, eosinofilia e alterazioni tipiche di malassorbimento.

Prima dell'impiego degli antibiotici la malattia di Whipple era invariably fatale. Il trattamento raccomandato, sebbene basato su dati empirici e non su studi controllati, prevede la somministrazione per os di trimetoprim-sulfametossazolo 2 volte al giorno per 1-2 anni. Se però vi è impegno neurologico, bisogna utilizzare la sulfadiazina. In genere il miglioramento clinico e biologico è rapido, tranne che nei casi di coinvolgimento neurologico, in cui la terapia dovrebbe essere continuata per anni ed eventualmente per tutta la vita, allo scopo di prevenire le ricadute descritte fin nel 15% dei casi.

Artriti Virali

Sono spesso acute, coinvolgono più articolazioni, si associano a segni e sintomi di malattia sistemica e si risolvono senza lasciare reliquiati. L'artrite può essere provocata da una localizzazione del virus nella membrana sinoviale oppure può essere mediata dalla risposta immunitaria dell'ospite. Tra i patogeni più frequentemente implicati vi è il *Parvovirus B19*, che negli adulti può provocare un quadro di poliartrite simil-AR. La prevalenza è doppia nelle donne rispetto agli uomini e l'andamento è stagionale, con picchi in inverno-primavera. La diagnosi è clinica, poiché sia le indagini sierologiche che quelle molecolari

sono disturbate da risultati falsamente positivi o negativi. La poliartrite si risolve spontaneamente in circa 2 settimane, ma talvolta può persistere per alcuni mesi; anche in questi casi, tuttavia, non si sviluppano danni articolari e l'uso dei FANS risulta efficace.

Un'altra comune causa di artrite virale negli adulti è quella correlata al virus della rosolia, soprattutto nei paesi in via di sviluppo dove le vaccinazioni infantili non sono diffuse. La flogosi articolare può far parte sia del quadro dell'infezione naturale che di quello post-vaccinale con virus vivo attenuato. L'artrite si presenta entro pochi giorni dall'esordio della malattia esantematica o entro alcune settimane dalla vaccinazione e può persistere a lungo, ma raramente cronicizza. Il trattamento con FANS o basse dosi di glucocorticoidi è risolutivo.

L'artrite in corso di epatite B acuta è una manifestazione caratteristica del periodo prodromico ed è spesso accompagnata da eruzione cutanea. L'interessamento articolare è simmetrico, poliarticolare e regredisce di solito con la comparsa dell'ittero. Rare sono le segnalazioni di artrite franca in corso di epatite C acuta.

Anche i retrovirus possono essere causa di manifestazioni articolari, in particolare HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) e HTLV-I (*Human T-Lymphotropic Virus Type I*). In corso di malattia da HIV l'artrite è in genere oligoarticolare, mentre HTLV-I può provocare quadri di poliartrite simil-AR.

Un nuovo capitolo delle artriti secondarie a virus è quello legato alle modificazioni climatiche degli ultimi decenni e alla maggiore propensione a viaggiare, che hanno portato alla comparsa nei paesi occidentali d'infezioni sino ad ora diffuse solo in zone tropicali, come quelle da virus *Chikungunya* che di recente hanno interessato anche l'Italia. La malattia, provocata dalla puntura di zanzare infette del genere *Aedes albopictus* (zanzara tigre), è caratterizzata da una febbre bifasica con iniziale cefalea, malessere generale, mialgie, artralgie simmetriche o poliartriti e rash cutaneo; dopo un breve periodo di miglioramento, spesso compare una poliar-

trite disabling (il nome del virus in lingua malkonde significa "ciò che contorce") che può durare settimane o mesi. La diagnosi può essere confermata confrontando i titoli anticorpali di sieri di fase acuta e della convalescenza o con metodiche molecolari. Altri virus che provocano artriti sono *O'nyong-nyong*, *Ross River*, *Barmah Forest*, *Sindbis*, *Mayaro*, *Dengue*, trasmessi da zanzare infette dei generi *Anopheles*, *Aedes*, *Culex*, *Haemagogus*.

Artriti Fungine

Sono in genere croniche, mono o oligo-articolari, ad esordio insidioso e andamento indolente: queste caratteristiche si traducono spesso in una diagnosi tardiva, con notevoli danno anatomico e perdita funzionale. I funghi potenzialmente responsabili sono *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Histoplasma*, *Sporothrix* negli immunocompetenti e *Aspergillus*, *Candida* e *Cryptococcus* negli immunodepressi. La patologia articolare in questi ultimi rappresenta il risultato di una disseminazione ematogena, a volte a partenza da una polmonite anche subclinica, mentre negli immunocompetenti è più frequente la genesi traumatica.

Le artriti da *Candida spp.* si possono presentare su articolazioni protesiche o native e sono più spesso indotte da ceppi di *C. albicans*. I fattori di rischio sono elencati in **Tabella 7.3**. La localizzazione articolare è solitamente conseguenza di una fungemia in pazienti fortemente colonizzati: si osserva una monoartrite acuta, spesso a carico del ginocchio, associata a manifestazioni sistemiche. Le forme indolenti conseguono invece a candidemie occulte e si manifestano con dolore cronico dopo un periodo di tempo più o meno prolungato. L'esame microscopico e le emocolture sono positivi solo in meno della metà dei pazienti, mentre la coltura del liquido sinoviale spesso consente di identificare il micete. La terapia si avvale di tutte le classi di antifungini disponibili, anche se con i nuovi azoli e le echinocandine le esperienze

Tabella 7.3 – Fattori predisponenti alle artriti infettive.

Età avanzata
Nascita prematura
Malattie articolari pre-esistenti
Malattie sistemiche croniche
Endocardite
Immunodepressione
Recenti interventi chirurgici o traumi
Protesi articolari
Uso di droghe per via endovenosa
Terapia antibiotica protratta (Candida)
Lunga ospedalizzazione (Candida)
Alimentazione parenterale e presenza di catetere venoso centrale (Candida)

sono limitate. Inoltre, è necessario integrare la terapia farmacologica con l'approccio chirurgico, sia a scopo diagnostico che terapeutico. I tempi di trattamento sono di 6-12 mesi in caso d'infezione da *Candida* spp. e mai meno di un anno per gli altri funghi.

Artriti Parassitarie

Tali forme sono riportate in letteratura in modo sporadico e sono spesso conseguenza di localizzazioni ossee di elminti o protozoi. Sono mono o oligoarticolari e la prognosi è generalmente buona con risoluzione senza esiti.

Lectture consigliate

- Brennan MB et al. Septic arthritis in the native joint. *Curr Infect Dis Rep* 2012;14:558-565.
 Garcia-Arias M et al. Septic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25:407-421.
 Smith JW et al. Infectious arthritis: clinical features, laboratory findings and treatment. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:309-314.

Test di autovalutazione

1. Quale delle seguenti artriti infettive è un'emergenza medica?
 - a. da *Stafilococcus aureus*
 - b. da *Streptococcus pneumoniae*

In breve

- È prudente considerare settica ogni monoartrite acuta prima che sia dimostrato il contrario. La diagnosi differenziale, in caso di monoartrite acuta, va posta principalmente con l'attacco acuto di gotta o con l'artrite da deposito di cristalli di pirofosfato di calcio. La presenza di cristalli nel liquido sinoviale non deve indurre a escludere la diagnosi di artrite settica, poiché le artriti microcristalline possono coesistere con quelle infettive.

- c. da *Escherichia coli*
 - d. da *Enterococcus*
 - e. tutte
2. Quale è il batterio più frequentemente causa di artrite infettiva?
 - a. *Stafilococcus aureus*
 - b. *Streptococcus pneumoniae*
 - c. *Escherichia coli*
 - d. *Enterococcus*
 - e. *Klebsiella pneumoniae*
 3. Quale è l'indagine diagnostica nelle artriti fungine?
 - a. coltura del liquido sinoviale
 - b. coltura di materiale ottenuto con biopsia della membrana sinoviale
 - c. emocoltura
 - d. urinocoltura
 - e. coltura dell'espettorato

7.3 Artriti Reattive: Generalità

Fabrizio Conti, Rossana Scrivo, Guido Valesini

Definizione e Terminologia. Le artriti reattive (ReA) sono un gruppo di malattie infiammatorie che si sviluppano dopo 1-6 settimane da una infezione sostenuta da germi che colpiscono le vie genitourinarie o enteriche. Vengono incluse nello spettro delle spondilartriti sieronegative (SpA) poiché condividono con queste alcune manifestazioni cliniche, per le quali si rimanda al capitolo 7.

Negli anni passati la difficoltà di inquadrare le ARe da un punto di vista clinico e patogenetico ha generato, nel tentativo di identificarle, una terminologia varia, comprendente locuzioni ed eponimi che tuttavia hanno ulteriormente accresciuto la confusione sull'argomento. L'eponimo 'sindrome di Reiter' ha beneficiato della maggiore diffusione nella letteratura internazionale: Hans Reiter, medico tedesco, nel 1916 descrisse il caso di un soldato che, dopo un episodio di diarrea ematica, sviluppò una triade clinica caratterizzata da artrite, uretrite non gonococcica e congiuntivite. Tuttavia, nello stesso anno, due medici francesi, Feissinger e Leroy, pubblicarono un caso analogo, ma le prime segnalazioni relative alla insorgenza di artrite dopo infezioni genitali o enteriche risalgono addirittura al XVI secolo. Di recente, la comunità scientifica ha concordemente deciso di adottare come unico riferimento lessicale per indicare queste patologie quello di ARe, giustificando questa scelta non soltanto con l'esigenza di imporre chiarezza nella terminologia, ma anche con la necessità di precisare che il quadro clinico spesso è più complesso della triade descritta da Reiter. Inoltre, la

scoperta che Reiter medesimo aderì al partito nazista e partecipò attivamente agli esperimenti criminosi sui prigionieri dei campi di concentramento apparve una motivazione inoppugnabile per procedere all'epurazione dell'eponimo dai testi scientifici.

Epidemiologia. Una causa infettiva è stata ipotizzata per tutte le patologie del gruppo delle SpA, ma solo per le ARe tale ipotesi si è tramutata in certezza. La patogenesi è comunque multifattoriale, poiché anche la predisposizione genetica condiziona la risposta dell'ospite all'infezione. I microbi responsabili sono generalmente aerobi, Gram negativi e intracellulari: quelli che invadono la mucosa intestinale sono più spesso *Yersinia enterocolitica* e *pseudotuberculosis*, *Salmonella* (tutti i sierotipi), *Shigella flexneri* e *sonnei* e *Campylobacter jejuni*, *fetus* e *lari*, mentre *Chlamydia trachomatis* (sierotipi D-K) è l'agente microbico più frequentemente responsabile delle forme secondarie ad infezione delle vie genitourinarie. È interessante sottolineare che il rischio di sviluppare una ARe dopo una infezione è pari all'1-4%, ma nei pazienti portatori dell'antigene di istocompatibilità HLA B27, il principale marcatore genetico delle SpA, il rischio aumenta fino al 20-25%. Tuttavia, la reale incidenza e prevalenza delle ARe rimangono sconosciute: sia l'organismo americano per le malattie rare (The Office of Rare Diseases of the National Institutes of Health) che quello europeo (Orphanet) le includono nei loro elenchi. Ciò significa che le ARe interessano meno di 200.000 abitanti ovvero meno di 1 abitante su 2.000 nei rispettivi territori. È però probabile che que-

ste cifre siano sottostimate, soprattutto per le ARE indotte da *Chlamydia*, che possono risolversi spontaneamente (quindi prima che vengano diagnosticate) nel 50-70% dei casi. Inoltre, si stima che le infezioni da *Chlamydia* possano decorrere in maniera asintomatica fin nell'88% dei casi di ARE.

Gli studi epidemiologici disponibili riportano che l'incidenza annuale delle ARE varia da 1 a 30 su 100.000 abitanti, con un ruolo eziologico distribuito equamente tra *Chlamydia* ed enterobatteri.

Ipotesi patogenetiche. La definizione di ARE viene frequentemente utilizzata in contrapposizione a quella di artrite settica, ad indicare il fatto che, mentre in queste ultime la localizzazione articolare del germe dà luogo alla positività della coltura del liquido sinoviale, nelle ARE gli agenti microbici, come già detto, infettano inizialmente le mucose e solo in seguito, in individui geneticamente suscettibili, si sviluppa una infiammazione articolare che mantiene i caratteri della sterilità. Tuttavia, con l'utilizzo di moderne tecniche di biologia molecolare è stata osservata la presenza di antigeni microbici, compresi frammenti genomici, nel liquido sinoviale e nella membrana sinoviale dei malati. Le forme batteriche degradate sono tipiche delle ARE da enterobatteri, mentre la *Chlamydia* può essere presente in forma integra, ma la coltura del liquido sinoviale risulta invariabilmente sterile.

Questa peculiarità trova conforto nella dimostrazione che i germi capaci di indurre ARE possono acquisire un assetto biologico atipico, che consente di eludere le difese immunitarie dell'ospite e di sopravvivere nel cavo articolare anche dopo adeguato trattamento antibiotico, favorendo in tal modo la cronicizzazione della malattia. Alla base delle ARE vi sarebbe quindi l'incapacità, da parte dell'organismo ospite, di eliminare i germi infettanti. Tale meccanismo è stato dimostrato per la *Chlamydia* la quale, una volta raggiunto il cavo articolare nelle fasi di batteriemia, acquisisce delle aberrazioni

trascrizionali che prevedono una marcata riduzione dell'espressione di alcuni antigeni di membrana (MOMP, major outer membrane proteins) e l'iperespressione di geni che codificano per le *heat shock protein* (HSP), in particolare HSP60, il cui ruolo è fondamentale per trasmettere alle cellule infettate la resistenza all'apoptosi e agli antibiotici. Queste alterazioni, dimostrate *in vitro* anche dopo una prolungata esposizione alla ciprofloxacina, rimarkano l'atteggiamento opportunistico della *Chlamydia*, capace di acquisire una virulenza attenuata e di replicarsi a fasi intermittenti a seguito di stimoli sconosciuti. Tuttavia, poiché elementi vitali del germe sono stati riscontrati nei tessuti sinoviali di pazienti affetti da altre patologie come l'artrite reumatoide o l'osteoartrosi e anche in controlli sani, è probabile che fattori intrinseci dell'ospite siano altrettanto determinanti nel favorire l'espressione clinica della malattia. Il ruolo di HLA-B27 è stato reinterpretato, poiché attualmente prevale la convinzione, almeno per le ARE secondarie a *Chlamydia*, che questo antigene sia un marcatore di severità di malattia piuttosto che di suscettibilità. Potrebbero quindi essere implicati altri geni: invero, alcuni polimorfismi di *Toll-like receptor* (TLR) 2 si associano alle ARE postenteriche, mentre studi su modelli animali indicano che TLR2 condiziona la risposta citochinica conseguente all'infezione acuta da *Chlamydia*. Quest'ultima osservazione è di particolare interesse se valutata nel contesto di ulteriori evidenze che dimostrano, sia *in vitro* che *in vivo*, come una bassa espressione locale di citochine proinfiammatorie quali TNF e IFN γ possa assecondare, in caso di infezione da *Chlamydia*, l'insorgenza di ARE.

La mancata eliminazione dei germi rappresenta un meccanismo adottato anche dagli enterobatteri, soprattutto *Yersinia* e *Salmonella*, per prolungare la sopravvivenza all'interno dell'ospite. Infatti, gli anticorpi circolanti anti-*Yersinia* di classe IgA persistono più a lungo nei pazienti con ARE rispetto ai soggetti con infezione non complicata:

poiché le IgA hanno un'emivita relativamente breve, la loro persistenza è verosimilmente conseguente ad una stimolazione antigenica continua. Inoltre, antigeni di *Yersinia* sono stati dimostrati all'interno dei fagociti del sangue periferico e del cavo articolare fino a 17 anni dopo il primo documentato contatto con il germe. Si ritiene che proprio i monociti possano fungere da *reservoir* sia per *Yersinia* che per *Salmonella* le quali, dopo aver colonizzato la mucosa intestinale, sopravvivono all'interno di queste cellule. Questa fase è di cruciale importanza per l'evoluzione della malattia, poiché i monociti infettati manifestano un *homing* preferenziale per l'endotelio sinoviale, con conseguente passaggio dei germi nel cavo articolare a gittate ricorrenti. Nel microambiente sinoviale gli enterobatteri, così come *Chlamydia*, rimarrebbero protetti dall'attacco del sistema immunitario in soggetti che esprimono una forma aberrante di HLA-B27, incapace di indurre l'eliminazione dei macrofagi infettati. È stato dimostrato infatti che durante la processazione dell'antigene, HLA-B27 si ripiega in maniera anomala (*misfolding*) a formare un costrutto che non comprende la β_2 -microglobulina. Si formano pertanto degli omodimeri costituiti dalle sole catene pesanti che ingolfano il citoplasma cellulare scatenando una risposta da stress con aumentata sintesi di citochine proinfiammatorie e, una volta espressi sulla superficie cellulare, attivano ulteriormente la risposta immunitaria. Ovviamente, anche gli antigeni batterici rappresentano un potente stimolo per il sistema immunitario, contribuendo alla comparsa dell'artrite. Il meccanismo patogenetico attraverso cui *Shigella* induce ARe è più oscuro, poiché questo germe può infettare soltanto le cellule epiteliali dell'intestino e non sopravvive nei monociti. Tuttavia, alcuni epitopi della *Shigella* mostrano una forte omologia di sequenza con HLA-B27, suggerendo che il mimetismo molecolare possa far precipitare la sinovite, mentre altri peptidi del germe esibiscono un'elevata affinità per le forme aberranti di HLA-B27,

Tabella 7.4 – Agenti microbici potenzialmente responsabili di artriti reattive in soggetti che non esprimono HLA-B27.

Bacillo di Calmette-Guérin; Bartonella; Borrelia; Brucella
Escherichia coli; Gardnerella vaginalis; Giardia lamblia
Haemophilus; Hafnia; Helicobacter pylori
Leptospira; Mycobacterium; Neisseria
Propionibacterium acnes; Staphylococcus
Streptococcus; Ureaplasma; Vibrio

forse esse stesse indotte dall'infezione cellulare. Infine, i dati relativi alla patogenesi delle ARe secondarie a *Campylobacter* sono scarsi, ma è stato dimostrato che l'espressione di HLA-B27 determina una maggiore severità della malattia sistemica.

Numerosi altri germi sono stati associati all'insorgenza di ARe (**Tabella 7.4**): sono in genere forme più rare rispetto alle precedenti, indipendenti da HLA-B27, con meccanismi patogenetici da chiarire.

Lettere consigliate

- Carter JD et al. Chlamydia-induced reactive arthritis: Hidden in plain sight? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25:359-74.
- Rohekar S et al. Epidemiologic approaches to infection and immunity: the case of reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:386-90.
- Ge S et al. HLA-B27 modulates intracellular growth of *Salmonella* pathogenicity island 2 mutants and production of cytokines in infected monocytic U937 cells. *PLoS ONE* 2012; 7:e34093.
- Hannu T. Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25:347-57.

In breve

- Il microambiente sinoviale può essere colonizzato da agenti infettivi a virulenza attenuata. In soggetti immunocompetenti tali germi vengono eliminati dal cavo articolare, mentre in coloro che sono geneticamente predisposti si sviluppa un'artrite sterile che può cronicizzare.

Test di autovalutazione

1. Quale dei seguenti aspetti caratterizza le artriti settiche e le differenzia dalle artriti reattive?
 - a. concentrazione dei polimorfo nucleari neutrofili nel liquido sinoviale?
 - b. esame colturale del liquido sinoviale frequentemente positivo
 - c. decorso rapidamente evolutivo ad andamento deostruente?
 - d. tutti e tre
 - e. nessuno dei tre
2. Quale dei seguenti germi è causa di artrite reattiva?
 - a. *Streptococcus pneumoniae*
 - b. *Staphylococcus aureus*
 - c. *Yersinia enterocolitica*
 - d. *Escherichia coli*
 - e. *Serratia marcescens*
3. Quale delle seguenti affermazioni corrisponde a realtà?
 - a. l'agente causale delle artriti reattive è sempre identificabile
 - b. l'agente causale delle artriti reattive non è mai identificabile
 - c. l'agente causale delle artriti reattive è sempre coltivabile a partire dal liquido sinoviale
 - d. strutture antigeniche dell'agente causale sono identificabili a livello del liquido e della membrana sinoviale
 - e. strutture antigeniche dell'agente causale non sono identificabili a livello del liquido e della membrana sinoviale

7.4 Artriti post-faringitiche: Reumatismo Articolare Acuto Malattia Reumatica-Reumatismo streptococcico

Cristiano Alessandri, Guido Valesini

La malattia reumatica (MR) o febbre reumatica o reumatismo articolare acuto (RAA) è una malattia infiammatoria cronica multisistemica immunomediata, che si sviluppa in pazienti predisposti, a seguito di un'infezione orofaringea da streptococco β emolitico di gruppo A (SBEGA) o Lancefield group A streptococcus. La MR ha un decorso acuto con interessamento delle articolazioni, cuore, cute e sistema nervoso centrale.

Epidemiologia. La faringite acuta da SBEGA ha un'incidenza piuttosto elevata nella popolazione generale mentre la MR si manifesta in una minoranza dei casi. La storia naturale della MR è caratterizzata da uno o più episodi acuti che possono esitare nella cardiopatia reumatica, condizione cronica ed irreversibile caratterizzata da deformità delle valvole cardiache con conseguente stenosi o insufficienza che può portare a morte per insufficienza cardiaca anche in pazienti molto giovani. Nei paesi occidentali, l'avvento della terapia antibiotica e lo sviluppo socio-economico hanno fatto crollare l'incidenza annua della MR da 1/1000 a 1/100000 abitanti. Tuttavia, la patologia rimane frequente nei paesi in via di sviluppo dove l'incidenza annua in età scolare sale a 100-200/100000. In tutto il mondo sono stimati 18 milioni di casi di MR e 500000 decessi per cardiopatia reumatica ogni anno dei quali 300000 solo in Africa. La MR può manifestarsi in entrambi i sessi e in qualsiasi fascia di età, anche se predilige la prima età scolare e le classi sociali meno abbienti.

Eziopatogenesi. La MR insorge dopo un'infezione da SBEGA dell'orofaringe. L'as-

sociazione fra infezione da SBEGA e successivo sviluppo di MR è ampiamente riconosciuta. Infatti, sono stati descritti epitopi antigenici comuni tra alcuni componenti dello SBEGA e proteine presenti nei tessuti umani. In particolare, gli epitopi antigenici cross-reattivi dello SBEGA sembrano essere localizzati su diverse strutture proteiche e polisaccaridiche del batterio come la proteina M ed il polisaccaride N-acetil β -D-glicosamina. Sono stati descritti almeno 120 ceppi di SBEGA, non tutti reumatogeni, sulla base delle differenze della proteina M. La cross-reazione tra proteina M e miosina cardiaca potrebbe spiegare la cardite che si sviluppa in corso di MR nell'ambito di un processo di mimetismo molecolare. Infine, l'attività adiuvante dei costituenti della parete dello SBEGA induce un'autoimmunità cellulomediata di tipo ritardato. Gli anticorpi, reagendo con gli antigeni streptococcici, danno anche luogo alla formazione di immunocomplessi responsabili delle manifestazioni cliniche articolari e sierosittiche tipiche dell'attacco reumatico acuto.

Solo il 3% dei pazienti con un'infezione acuta da SBEGA sviluppa la MR mentre nei pazienti con MR una reinfezione streptococcica si associa ad una recidiva nel 30% dei casi. Inoltre, la MR presenta una concordanza di circa il 20% nei gemelli identici ed è stata descritta un'aggregazione familiare dei casi. Queste osservazioni implicano la presenza di fattori patogenetici predisponenti. È stata riportata una maggior frequenza degli antigeni del sistema di istocompatibilità HLA-DR4 nei pazienti con cardiopatia reu-

matica tra i caucasici americani, tra i pazienti dell'Arabia Saudita e quelli appartenenti alla popolazione indiana. Altri studi hanno evidenziato, come fattori di suscettibilità per la cardite reumatica, gli aplotipi DR1 e DRw6 nei pazienti sudafricani neri, e più recentemente DR7 e DW53 nei pazienti brasiliani. Recentemente, alcuni polimorfismi di geni che codificano per molecole coinvolte nell'immunità innata (Mannose Binding Lectin, TLR2, Ficoline) sono stati associati ad un maggior/minor rischio di sviluppare la MR.

La lesione anatomico-patologica tipica della MR è il nodulo di Aschoff caratterizzato da una zona centrale di necrosi fibrinoide e da una zona periferica con cellule epitelioidei, linfociti e plasmacellule. I noduli di Aschoff sono ubiquitari ma si localizzano elettivamente al miocardio. A livello endocardico si osserva la deposizione sottoendoteliale di materiale fibrinoide che configura il quadro dell'endocardite verrucosa alla base dello sviluppo della MR. Le alterazioni sinoviali aspecifiche in genere si risolvono senza esiti.

Quadro clinico. La MR si può sviluppare in pazienti predisposti in seguito ad una un'infezione da SBECA. In caso di interessamento delle prime vie aeree la sintomatologia non si discosta da quella delle comuni faringo-tonsilliti acute. In un terzo dei casi questa infezione può essere silente mentre alle volte si accompagna a rash scarlattiniforme. Dopo un periodo silente di 2-4 settimane la MR si manifesta con febbre elevata, aumento degli indici di flogosi ed interessamento infiammatorio delle articolazioni e del cuore, meno frequentemente della cute e del sistema nervoso centrale. Secondo il noto aforisma di Leriche la MR lambisce le articolazioni e morde il cuore.

La poliartrite ha una distribuzione asimmetrica ed è di tipo migrante con tendenza alla risoluzione spontanea e quindi mai destrutturante. Nella metà dei casi si tratta di un oligoartrite. Le articolazioni più frequente-

mente coinvolte sono le grandi articolazioni: ginocchia, caviglie, gomiti e polsi. La diagnosi differenziale della MR si pone con l'artrite reattiva post-streptococcica (PSRA) che insorge circa 7-10 giorni dopo l'infezione orofaringea da SBECA. La PSRA è caratterizzata da un'artrite aggiuntiva e persistente che può colpire tutte le articolazioni incluso lo scheletro assiale e in genere non è responsiva ai salicilati.

La cardite si manifesta in circa la metà dei casi come pericardite, miocardite ed endocardite asettica. L'endocardite è più frequente, interessa la valvola aortica e mitrale e può esitare in un vizio valvolare permanente. La miocardite associata a danno valvolare grave può portare a morte per scompenso cardiaco congestizio. La diagnosi di cardite è generalmente avvalorata dalla comparsa di un nuovo soffio cardiaco, dalle alterazioni elettrocardiografiche (allungamento P-Q, blocco cardiaco AV), da un rapido aumento delle dimensioni cardiache o dalla comparsa di uno sfregamento pericardico. La cardiopatia reumatica cronica è la conseguenza più grave della MR e rappresenta la causa più comune di cardiopatia acquisita nel mondo.

Altre manifestazioni della MR sono quelle cutanee e neurologiche. L'eritema marginato o anulare è un rash evanescente di colore rosa con zone centrali più chiare e margini rotondeggianti o serpiginosi. L'eritema in genere non pruriginoso, è transitorio, migrante e si manifesta principalmente sul tronco e sulle braccia. Noduli sottocutanei di Meynet fissi e non dolenti possono presentarsi sulla superficie estensorie degli arti con la cute sovrastante mobile e senza segni di flogosi. Sebbene i noduli sottocutanei siano rari possono associarsi alla cardite reumatica. La corea minor di Sydenham è una manifestazione tardiva della MR caratterizzata da movimenti rapidi, involontari, afinalistici spesso associati a debolezza muscolare e/o ad anomalie comportamentali.

La MR si risolve in genere entro pochi mesi con la scomparsa della febbre, dell'artri-

Tabella 7.5 – Criteri di Jones revisionati nel 1992 per la diagnosi di MR.

Criteri maggiori	Criteri minori
Cardite	Febbre
Poliartrite	Artralgie
Eritema Marginato	VES elevata e PCR positiva
Noduli sottocutanei	Allungamento intervallo P-R all'ECG
Corea	
DIMOSTRAZIONE DI AVVENUTA INFEZIONE STREPTOCOCCICA	
Aumento del titolo degli anticorpi antistreptococco	
Tampone faringeo positivo per streptococco A	
Test rapido positivo per l'antigene streptococcico	

te e delle manifestazioni cutanee. Tuttavia, la cardite può residuare con vizi valvolari in circa un terzo dei pazienti mentre la corea persiste per alcuni mesi ma è in genere autolimitante. La prognosi della MR è prevalentemente correlata all'entità del danno cardiaco.

Diagnosi. La diagnosi di MR si basa sulla presenza delle manifestazioni cliniche tipiche di questa malattia in presenza di una recente infezione orofaringea streptococcica e di alterazioni bioumorali. I criteri diagnostici di Jones pubblicati nel 1944 e rivalutati dall'American Heart Association nel 1992 sono riportati nella tabella 7.5. La presenza di due criteri maggiori o di uno maggiore e due minori, associata alla dimostrazione di una recente infezione da streptococco, è indicativa di un'elevata probabilità di MR. La dimostrazione di recente infezione streptococcica si basa sull'aumento del titolo antistreptolisinico (ASLO/TAS) a distanza di 2-3 settimane dalla prima titolazione, sulla positività del tampone faringeo per SBEGA (che tuttavia è raramente positivo al momento dell'attacco acuto di RAA) e sul riscontro anamnestico di recente scarlattina. La dimostrazione di una recente infezione streptococcica non è inoltre strettamente necessaria ai fini diagnostici nei casi caratterizzati da un lungo periodo di latenza prima dell'insorgenza dei sintomi (corea minor e cardite subclinica) o nel caso

di recidive in pazienti con anamnesi positiva per MR. Infine, livelli elevati di ASLO/TAS possono essere associati anche ad infezione da streptococchi non-A e pertanto devono essere sempre correlati al quadro clinico del paziente. Gli indici di flogosi sono sempre aumentati e associati ad una leucocitosi neutrofila. Il monitoraggio della PCR è utile per seguire l'andamento clinico della MR.

Terapia e profilassi della MR. La profilassi primaria, ovvero il trattamento dell'infezione delle prime vie respiratorie da SBEGA, è efficace per prevenire la MR ed è obbligatoria per ogni paziente con faringite da streptococco certa o sospetta nel caso di soggetti a rischio per età, familiarità o condizioni ambientali. Solitamente l'infezione può essere risolta con una singola iniezione intramuscolare di penicillina G benzatina o con cefalosporine di prima generazione. Per i pazienti allergici alla penicillina, l'eritromicina rappresenta un'alternativa accettabile. Nei casi di SBEGA produttori di penicillinasi può essere usata l'amoxicillina/acido clavulanico.

La profilassi secondaria obbligatoria della MR consiste nella somministrazione intramuscolare, ogni 3 settimane, di penicillina G benzatina per prevenire la colonizzazione e/o reinfezione delle prime vie aeree da parte degli streptococchi di gruppo A e il successivo sviluppo di ricorrenti attacchi di MR. Purtroppo,

non esistono linee guida per la durata della profilassi secondaria che deve essere mirata in ogni singolo caso. In genere la profilassi secondaria è raccomandata per periodi di tempo prolungati, perfino per tutta la vita, nei pazienti con cardiopatia reumatica valvolare cronica. I pazienti che non hanno sviluppato una cardite dovrebbero fare profilassi secondaria per un minimo di cinque anni dopo l'ultimo attacco e perlomeno fino all'età di 18 anni, mentre i pazienti con coinvolgimento cardiaco iniziale dovrebbero continuare la profilassi per 10 anni dopo l'ultimo attacco e perlomeno fino all'età di 25 anni. La terapia chirurgica viene praticata per eliminare il sovraccarico emodinamico conseguente a lesioni valvolari gravi.

La terapia antinfiammatoria non dovrebbe essere iniziata fino a quando la diagnosi di MR non è certa perché potrebbe ritardare la diagnosi. L'acido acetilsalicilico o altri FANS sono utili per il trattamento sintomatico dell'artrite e della febbre. Tuttavia, i corticosteroidi devono essere usati nei casi con cardite attiva in quanto riducono le complicanze valvolari irreversibili. Le dosi dovrebbero essere ridotte gradualmente non appena il quadro clinico lo consenta associando la somministrazione di aspirina per evitare una riacutizzazione della sintomatologia. L'episodio acuto di MR dura in media 6-12 settimane durante le quali è consigliabile il riposo a letto, soprattutto in caso di interessamento cardiaco. La corea minor non risponde alla terapia steroidea o con salicilati, ma fortunatamente è autolimitante nella maggior parte dei casi.

Infine, l'immunizzazione contro i più comuni sierotipi di SBEA potrebbe essere un possibile approccio alternativo per la prevenzione della MR.

Lettere consigliate

- Ayoub EM. Rheumatic fever. In: Rich RR, ed. *Clinical immunology principles & practice* 2nd edn. Mosby 2001;2:1-7.
- Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute Rheumatic fever. *Lancet* 2005;366:9-15;155-68.
- Guilherme L, Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: cellular mechanisms leading au-

In breve

- La MR è una malattia infiammatoria sistemica scatenata, in individui predisposti, da un'infezione orofaringea da streptococco β -emolitico di gruppo A.
- La MR è un modello di malattia immunomediata secondaria ad un evento infettivo caratterizzata dalla produzione di auto-anticorpi e dall'espansione di cellule T cross-reattive contro antigeni dello streptococco β -emolitico di gruppo A cross-reattivi con antigeni umani (articolazioni, cuore, cute e sistema nervoso centrale).

toimmune reactivity and disease. *J Clin Immunol* 2010;30:17-23.

Williams RC jr. Acute rheumatic fever. In: Klippel HK, Dieppe PA, eds. *Rheumatology* 2nd edn. Mosby 1998;6:8.1-8.10.

Test di autovalutazione

- Quale è l'agente etiologico del Reumatismo articolare acuto?
 - Stafilococco epidermidis
 - Streptococco viridians
 - Streptococco Beta-emolitico di gruppo A
 - Streptococco alfa-emolitico
 - Streptococco pneumoniae
- Quale dei seguenti reperti è diagnostico di infezione faringea potenziale starter di un reumatismo articolare acuto?
 - presenza di colonie di streptococco al tampone faringeo
 - aumento significativo del TAS
 - positività dello streptozyme test
 - tutti e tre
 - nessuno dei tre
- Quali sono le possibili sedi di infezione primaria antecedente lo sviluppo di un reumatismo articolare acuto?
 - faringe
 - cute
 - intestino
 - tutte e tre
 - nessuna delle tre

7.5 Eritema nodoso

Andrea Calabrò, Francesco Porta, Marco Matucci Cerinic

Definizione

L'eritema nodoso (EN) è una patologia ad esordio acuto caratterizzata dalla comparsa di noduli cutanei eritematosi, dolenti e duri alla palpazione, espressione clinica di una panniculite settale del tessuto connettivo adiposo sottocutaneo.

Epidemiologia

L'EN ha una incidenza di 2,4 nuovi casi su 10.000 abitanti/anno. Questa patologia presenta una netta prevalenza per il sesso femminile (4:1) sebbene l'incidenza nei due sessi, in età pediatrica, sia sovrapponibile. Si riscontra un picco di incidenza tra i 18 e i 34 anni.

Patogenesi ed istopatologia

Lo sviluppo di EN è sostenuto da una reazione di ipersensibilità ritardata (IV tipo secondo Gell Coombs) nei confronti di numerosi antigeni, esogeni o endogeni. L'EN è il prototipo di panniculite settale in assenza di vasculite. Difatti i setti del tessuto adiposo sottocutaneo appaiono ispessiti ed infiltrati da cellule infiammatorie sebbene talvolta queste ultime possano estendersi alle aree perissetali dei lobuli adiposi. È possibile osservare inoltre, nel derma sovrastante, anche un infiltrato infiammatorio composto prevalentemente da cellule linfocitarie. Sembra che il caratteristico aspetto eritematoso della lesione sia dovuto a tale componente, mentre l'aspetto nodulare e rilevato sarebbe dovuto all'interessamento del tessuto sottocutaneo.

La composizione dell'essudato infiammatorio evolve nel tempo: inizialmente consta di granulociti polimorfonucleati neutrofili, edema interstiziale e piccole soffiusioni emorragiche, mentre nelle fasi avanzate, sono i linfociti, i macrofagi e le cellule gigantomitotiche multinucleate a costituirne le componenti principali. Occasionalmente l'infiltrato invade i lobuli adiposi configurando un quadro di panniculite lobulare fittizia, che si distingue dalla forma vera in quanto non si accompagna ad importante necrosi adipocitaria. I granulomi radiali di Miescher, costituiti da aggregati nodulari di istiociti sono un segno istopatologico patognomonico di EN.

Eziologia e fattori scatenanti

Si annoverano cause infettive, neoplastiche, iatrogene e correlazioni con svariate patologie sistemiche. Un corretto inquadramento eziologico è di fondamentale importanza nella gestione del paziente con EN, perché permette di instaurare una terapia mirata nei confronti del fattore scatenante.

Nonostante siano stati ormai documentati numerosi agenti eziologici in grado di causare l'EN, la forma idiopatica resta quella di più frequente riscontro, superando il 50% dei casi.

Le infezioni da **streptococco β-emolitico** sono la causa identificabile più comune di EN contando, a seconda delle casistiche, anche fino al 48% del totale. I noduli compaiono generalmente 2-3 settimane dopo un episodio di faringite streptococcica, perciò pazienti con EN andrebbero indagati con tampone faringeo e titolo antistreptolisinico (da ripetere a 4 settimane

dall'in-
sta div-
tante
con o
L'E
tuber
ceder-
berco-
stratif
tuber-
dreb-
si asso-
Anche
mostr-
La
casi d-
linfad-
detta
Mi-
presen-
sono
Blasto-
liensis
togen-
entero-
mone-
menin-
cui il
Re-
di far-
I con-
qui i s-
quent-
ca son-
Ol-
te dai
zione
infiam-
prattu-
segue
correl-
In-
di pat-
malat-
caso i-
Meno-
cinoio-

dall'inizio del trattamento). La PCR real-time sta divenendo una metodica sempre più importante per la diagnosi di faringite streptococcica con ottimi valori di accuratezza diagnostica.

L'EN è una delle manifestazioni cutanee di **tubercolosi primaria**, e in alcuni casi può precedere la positivizzazione dello skin-test alla tubercolina. Tutti i pazienti con EN andrebbero stratificati per il rischio di esposizione al bacillo tubercolare, e una terapia antibiotica mirata andrebbe instaurata in quei pazienti in cui l'EN si associa a positività dello skin test Mantoux. Anche altri micobatteri, detti atipici, si sono dimostrati in grado di indurre lo sviluppo di EN.

La **Sarcoidosi** è causata da circa il 25% dei casi di EN e se associata ad artrite, uveite, linfadenopatia bilaterale configura la cosiddetta sindrome di Löfgren.

Molte **micosi sistemiche** si associano alla presenza di EN. Tra queste le più importanti sono le infezioni da *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis* e *Coccidioides immitis*. Anche altri **patogeni di natura batterica** come la *Yersinia enterocolitica*, il *Mycoplasma pneumoniae*, le salmonelle, il *Campylobacter* sp. la *Clamydia* sp., il meningococco ed il gonococco e alcuni **virus** tra cui il CMV, EBV e HBV possono causare EN.

Reazioni da ipersensibilità nei confronti di farmaci causano circa il 3-10% dei casi. I contraccettivi orali, alcuni antibiotici (tra cui i sulfamidici e le β -lattamine) e meno frequentemente gli inibitori di pompa protonica sono stati associati allo sviluppo di EN.

Oltre le infezioni gastrointestinali determinate dai patogeni di cui sopra, l'EN è la manifestazione dermatologica più comune nelle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), (soprattutto il morbo di Chron). Spesso l'esordio segue di qualche anno la diagnosi di MICI, e si correla con le riacutizzazioni di malattia.

Infine l'EN può essere un **marker** cutaneo di patologia neoplastica maligna, soprattutto di malattie linfoproliferative, assumendo in questo caso il ruolo di manifestazione paraneoplastica. Meno frequentemente può essere associato a carcinoidi o carcinomi colo rettal o pancreatici.

Clinica

L'EN esordisce con dei noduli eritematosi e dolenti a margini non ben definiti, il cui diametro può variare da 1 a 10 cm e che evolvono durante il decorso della malattia, divenendo più duri e dolenti alla palpazione e variando le tonalità di colore dal rosso vivo al bluastro fino ad assumere, nelle fasi finali, una colorazione giallastra. I noduli caratteristicamente si presentano sulle superfici estensorie degli arti inferiori, soprattutto nella regione pretibiale, ma possono presentarsi anche sulla superficie estensoria dell'avambraccio, a livello delle cosce o del tronco.

Le eruzioni cutanee sono solitamente precedute da prodromi inquadabili in un corteo sintomatologico simil-influenzale, caratterizzato quindi da febbre, malessere generale, iporesia, astenia, mialgie ed infine poliartralgie soprattutto a carico di polsi, caviglie, ginocchia e piedi, in alcuni casi vere e proprie sinoviti che non acquisiscono mai carattere erosivo.

Le lesioni cutanee tendono a risolversi spontaneamente in 6-7 settimane, ma in alcuni casi possono persistere più a lungo, fino a 18 settimane per le forme indotte da infezione, fino a 6 mesi nelle forme idiopatiche.

Esami di laboratorio e strumentali

Le possibili cause di EN come abbiamo visto sono estremamente varie e pertanto sarebbe auspicabile un approccio diagnostico razionale. Una attenta anamnesi dovrà raccogliere informazioni riguardo malattie pregresse, alvo, assunzione di farmaci, viaggi all'estero o familiarità.

Una valutazione base dovrebbe includere un esame emocromocitometrico con formula leucocitaria, la misurazione di VES e PCR, TAS, tampone faringeo, analisi delle urine, test alla tubercolina, quantiferon ed Rx torace, particolarmente utile quando si sospetta una eziologia tubercolare, neoplastica o da sarcoidosi. In quest'ultimo caso è opportuno

inoltre valutare i livelli ematici dell'*angiotensin-converting enzyme* (ACE).

Per quanto riguarda invece una natura infettiva dell'EN risulta utile valutare la sierologia di HBV, HCV, CMV, EBV, *Mycoplasma pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*, salmonelle, il *Campylobacter sp.*, *Chlamydia sp.*

È opportuno anche indagare la presenza di sangue occulto fecale nel sospetto di una MICI associata, ed eseguire coproculture per escludere una forma secondaria ad infezione gastrointestinale.

Diagnosi differenziale

L'eritema induratum (EI) di Bazin è la lesione che più spesso si mette in diagnosi differenziale con l'EN; tuttavia le lesioni interessano principalmente la regione posteriore delle gambe in donne adulte, tendono ad essere più durature, ad ulcerare ed infine a risolversi dando esiti cicatriziali. Il dubbio diagnostico tuttavia si risolve con l'esecuzione della biopsia lesionale che mostra nel caso dell'EI una panniculite lobulare con vasculite.

La **poliarterite nodosa** (PAN) può presentarsi con noduli eritematosi dolenti agli arti inferiori che però si localizzano con più frequenza sulla superficie dorsale degli arti inferiori e sono spesso ulcerate ed associate ad altri reperti dermatologici suggestivi di vasculite come la *livedo reticularis*. Da un punto di vista istopatologico oltretutto le lesioni da PAN coinvolgono arterie di medio calibro e le arteriole dei setti del pannicolo adiposo, le cui pareti appaiono ispessite e configurano il quadro di necrosi fibrinoide, senza mai determinare interessamento flogistico dei setti o dei lobuli adiposi.

In alcuni casi anche nelle **pancreatiti** si formano noduli sottocutanei dovuti ad una digestione del tessuto adiposo sottocutaneo ad opera delle lipasi pancreatiche liberate nel circolo ematico.

Un'altra forma di panniculite da mettere

in diagnosi differenziale è la rara **panniculite di Weber-Christian** caratterizzata da noduli sottocutanei non suppurativi, localizzati a livello del tronco, delle natiche, delle cosce che guariscono lasciando una cicatrice depressa. La malattia può avere anche un interessamento sistemico con coinvolgimento di pericardio, mesentero, fegato, milza, reni ed in questi pazienti la mortalità è significativa. La diagnosi di esclusione anche in questo caso si pone con la microscopia ottica che rivela per questa forma un coinvolgimento prevalentemente lobulare del pannicolo sottocutaneo. Dal momento che nessun agente eziologico è stato riconosciuto si parla anche di panniculite lobulare idiopatica.

Terapia

Generalmente l'EN ha un andamento autolimitante, e le lesioni tendono a risolversi in qualche settimana. Per il trattamento possono essere utilizzati FANS (come acido acetilsalicilico, ibuprofene, indometacina) al fine di ridurre i segni dell'infiammazione e del dolore, sia a livello delle lesioni cutanee, che, quando presenti, delle artriti.

Test di autovalutazione

1. L'eritema nodoso è:
 - a. una panniculite lobulare
 - b. una panniculite settale
 - c. una vasculite
 - d. una panniculite lobulare con vasculite
 - e. una panniculite settale con vasculite
2. Quale è la più frequente causa infettiva dell'eritema nodoso?
 - a. Streptococco Beta emolitico
 - b. Micobatterio Tubercolare
 - c. Serratia Marcescens
 - d. Escherichia Coli
 - e. Brucella abortus

7.6 Artriti reattive post-uretritico/dissenteriche

*Alessandro Mathieu, Giuseppe Passiu, Alberto Cauli, Alessandra Vacca,
Antonella Mameli, Valentina Ibba, Valentina Mura*

Definizione

Le Artriti Reattive post-uretritico/dissenteriche (ARe.P) si classificano tra le artriti reattive (ARe), a loro volta incluse tra le Artriti da agenti infettivi. Esse rispondono anche ai criteri di inquadramento tra le Spondilartriti Sieronegative (Enteso-Artriti) in relazione all'interessamento assiale ed entesitico. Sono delle artriti microbiologicamente sterili generate da una risposta immunitaria cross-reattiva rivolta verso strutture entesiche, articolari ed extraarticolari in seguito a stimolazione da parte di un microrganismo che abbia primariamente la mucosa intestinale o quella urogenitale. Quando l'agente eziologico microbico viene identificato, queste entità cliniche possono essere definite anche come Artrite indotta da quell'agente specifico.

Epidemiologia

La diffusione delle ARe.P è ubiquitaria, e, nelle diverse popolazioni, è riportata una incidenza annuale compresa tra 0,6 e 27 casi / 100.000 individui.

Per quanto riguarda la distribuzione, tali artriti insorgono tipicamente nei giovani adulti, in misura simile nei due sessi, salvo che per le forme dipendenti da infezioni sessualmente trasmesse (sexually acquired reactive arthritis - SARA) per le quali si registra una prevalenza nettamente superiore tra i maschi; a tale proposito occorre sottolineare che nella donna l'infezione genitale da Chlamydia può decorrere spesso in modo inapparente, con

verosimile sottostima dei casi di artrite da essa indotti. A livello di popolazione generale queste ARe si sviluppano nel 7-15% dei soggetti infettati. Quando l'infezione genitale acuta è sostenuta da una Chlamydia, l'artrite si verifica nel 4% circa dei casi; è possibile che questa proporzione limitata sia dovuta al fatto che l'induzione di artrite è attribuibile principalmente a chlamydiae di gruppi (serovar) di tipo oculare, infrequentemente rappresentati nelle infezioni genitali.

Le forme di tipo spondilico di ARe.P si associano con la presenza del gene HLA-B27, più spesso del sottotipo B*2705, nel 50% circa dei casi; la presenza del gene conferisce non solo suscettibilità a sviluppare una ARe.P secondaria a infezione genito-urinaria o enterica (rischio fino a 50 volte più elevato), ma anche di andare incontro a recidive ed a cronicizzazione dell'artrite. Tuttavia un quota rilevante di malati con ARe.P non possiede il gene HLA-B27, (che ha un gradiente di frequenza tra le popolazioni decrescente con la latitudine), a testimonianza dell'esistenza di altri fattori di suscettibilità alla malattia.

Quadro clinico

Il quadro clinico delle ARe.P può comprendere non solo l'interessamento articolare e/o entesico, ma anche manifestazioni extra-articolari di particolare rilievo. L'interessamento articolare può dar luogo a un quadro acuto iniziale, che esordisce solitamente dopo 1-6 settimane dall'infezione, con risoluzione in un arco di tempo limitato, usualmente



Figura 7.2 – Artrite dell'articolazione tibio-tarsica, con eritema nodoso in fase di regressione.

entro alcune settimane e comunque entro i primi 6 mesi, ovvero a forme ad andamento ricorrente o cronico, che può far seguito al quadro acuto nel 30-60% dei casi. Possono essere presenti sintomi sistemici (febbre ed astenia) ed extra-articolari.

Manifestazioni articolari

Il quadro clinico più comune è quello di una oligoartrite acuta, asimmetrica, che interessa articolazioni periferiche, preferenzialmente quelle

degli arti inferiori, con tendenza ad estendersi in modo centripeto, a carattere sostitutivo nella fase acuta iniziale della malattia ed aggiuntivo nelle forme croniche. Le articolazioni più frequentemente interessate sono quelle dell'anca, del ginocchio e della tibio-tarsica (**Figura 7.2** e **Tabella 7.6**), ma è possibile osservare l'impegno delle articolazioni scapolo-omerali, dei gomiti o delle piccole articolazioni delle mani e dei piedi. Le articolazioni coinvolte presentano marcati segni di flogosi e frequente eritema della cute sovrastante. Frequente è anche l'interessamento di entesi e tendini; la fascite plantare, la tendinite achillea o la borsite dell'anca possono determinare notevole impotenza funzionale e difficoltà alla deambulazione. L'artrite acuta ha di solito un'evoluzione benigna con remissione spontanea entro alcune settimane o entro 6 mesi, potendo tuttavia verificarsi la ricorrenza della sinovite. Nella forma cronica il quadro è più frequentemente di tipo poliarticolare ed è caratterizzato da un impegno persistente localizzato alle articolazioni tibio-tarsiche, alle metatarso-falangee, al tarso e alle ginocchia con il possibile coinvolgimento degli arti superiori. Nelle forme cronicizzate (es.: evoluzione di S. di Reiter) è frequentemente rappresentato anche l'interessamento spondiliteo, che ripe-

Tabella 7.6 – Criteri classificativi preliminari delle Artriti Reattive. (da: Braun J et al., J.Rheumatol, 27, 2185, 2000).

Criteri maggiori	Criteri minori
1) Artrite (almeno 2 dei seguenti 3) - asimmetrica - interessamento mono / oligoartic. - interessamento arti inferiori	1) Evidenza di infezione scatenante (almeno 1 dei seguenti 2) - positività della ricerca urinaria o su tampone uretrale/cervicale della Chlamydia mediante metodica di amplificazione genica - coprocultura positiva per uno dei batteri intestinali correlati con le ARE
2) Infezione sintomatica antecedente (almeno 1 dei seguenti 2) - enterite (diarrea ≥ 1 gg, 3-6 sett prima) - uretrite (disuria ≥ 1 gg, 3-6 sett prima)	2) Evidenza di infezione sinoviale persistente - positività della ricerca della Chlamydia Tr. (mediante metodica PCR)
Definizione diagnostica di ARE ARE definita: 2 criteri maggiori + 1 criterio minore ARE probabile: 2 criteri maggiori o 1 criterio maggiore + almeno 1 criterio minore ARE acuta: durata ≤ 6 mesi ARE cronica: durata ≥ 6 mesi	
Criteri di esclusione di altre affezioni: ricerca microcristalli nel Liquido Sinoviale, coltura del Liquido Sinoviale, FR, ANA, anti-Borrelia	

te le manifestazioni e le lesioni osservabili nella Spondilite Anchilosante, sebbene rispetto a questa malattia siano più frequenti le espressioni monolaterali e quindi asimmetriche del danno articolare (sacroileite) o entesico-ligamentoso (sindesmofiti).

Manifestazioni extra-articolari

L'impegno extra-articolare comprende la congiuntivite, l'uveite anteriore acuta, il cheratoderma pseudo-blenorragico, la balanite circinata, l'eritema nodoso, l'onicopatia, le lesioni della mucosa orale e talvolta interessamento viscerale. La congiuntivite è comunemente simmetrica, sterile, a remissione completa entro un mese; l'uveite anteriore acuta si sviluppa nel 20% circa dei pazienti, preferenzialmente in quelli con fenotipo HLA B27. Il cheratoderma pseudo-blenorragico, descritto in associazione all'omonima infezione, è caratterizzato dalla comparsa di lesioni eritemato-papulose alla pianta dei piedi o al palmo delle mani; la balanite circinata si manifesta con eruzioni eritematose a contorni policiclici a livello del glande; l'onicopatia si manifesta con ispessimento e maggior fragilità dell'unghia a causa di ipercheratosi subungueale e accumulo di materiale corneo. Sono di osservazione infrequente la pericardite e disturbi della conduzione atrioventricolare; l'aortite è rara, in quanto osservabile nell'1% circa dei malati.

Esami di laboratorio

Gli indici di flogosi (es.: VES, PCR) risultano aumentati pur non esistendo una stretta correlazione tra i loro valori e l'entità dell'interessamento articolare. In caso di versamento articolare il liquido presenta i caratteri dei versamenti infiammatori non settici. In una parte non trascurabile dei casi le indagini volte a individuare un'agente causale (esame colturale di urine e feci, emocolture, tampone uretrale e della cervice uterina per la ricerca dei microrganismi intracellulari con test di immuno-

fluorescenza indiretta) possono risultare negative, soprattutto se eseguite al momento dello sviluppo dell'artrite, ormai a distanza dall'evento infettivo. I dosaggi sierologici degli anticorpi specifici per i microrganismi candidati possono essere indicativi, soprattutto se impiegati in determinazioni sequenziali. Per quanto riguarda le infezioni da Chlamydia, questa può persistere in forma inattiva all'interno dei monociti che ne abbiano operato la fagocitosi nella sede di infezione, da dove il microorganismo potrebbe essere trasportato nel tessuto sinoviale e anche qui permanere in stato di "persistenza" con inibizione della maggior parte dell'attività trascrittiva genica, ma tuttavia in grado di interagire con cellule e tessuti dell'ospite nell'indurre infiammazione e reattività immunitaria. Gli esami colturali per la crescita di microrganismi da tali materiali risultano tuttavia negativi, potendo quindi essere definite artriti sterili. Molto utili quindi le metodiche di analisi molecolare finalizzate alla dimostrazione nei liquidi o tamponi biologici della persistenza dell'infezione, la cui positività costituisce un criterio diagnostico minore per le A.Re.

Esami strumentali

Le alterazioni radiologiche, riscontrabili nelle forme cronicizzate, riguardano i segmenti articolari interessati e possono evidenziare erosioni marginali della corticale dell'osso; sono tuttavia caratteristici i fenomeni di proliferazione ossea, con esostosi e note di periostite diafisaria. Si riscontrano inoltre segni di entesite con erosioni e spezzoni ossei, talvolta esuberanti, soprattutto frequenti a livello calcaneale e della tuberosità ischiatica. L'interessamento assiale può manifestarsi con la formazione di ponti ossei (sindesmofiti) tra le vertebre, più spesso monolaterali (quindi con disposizione asimmetrica) e incompleti, presenti in zona dorso-lombare. Il quadro radiologico assiale si differenzia in parte da quello proprio

della Spondilite Anchilosante, che presenta sindesmofiti più sottili e più continui e completi, bilaterali con squadratura delle vertebre. La sacroileite, quando presente, è più spesso asimmetrica sebbene si riscontrano anche l'interessamento bilaterale, soprattutto in malattia avanzata. Per lo studio delle articolazioni sacroiliache la radiologia tradizionale è stata sostanzialmente sostituita dalla indagine TC e RMN. Quest'ultimo esame consente in particolare, oltre a definire la morfologia delle componenti articolari, di individuare l'edema osseo, segno precoce di infiammazione iuxtaarticolare. La RMN permette pertanto la definizione sia delle lesioni croniche (erosioni, sclerosi, metaplasia grassa), sia delle lesioni acute reversibili (edema midollare). Anche l'ecografia ha assunto un ruolo di notevole importanza in quanto consente lo studio agevole e dettagliato delle strutture tendinee e delle entesi. Le stesse indagini di imaging

sopracitate permettono la documentazione dell'interessamento delle sedi articolari del torace anteriore (sterno-sternali, sterno-claveari) talora implicate.

Anatomia patologica

Il quadro anatomopatologico prevalente è quello di una sinovite/entesite acuta con infiltrato prevalentemente neutrofilico e linfocitario con gradi di intensità vari fino alla restituito ad integrum; in caso di cronicizzazione, tra i componenti cellulari della flogosi prevalgono le cellule mononucleari e compaiono fenomeni di erosione cartilaginea e/o ossea; caratteristici sono gli aspetti di periosite e iperostosi reattive, con la formazione di speroni ossei o, in sede vertebrale, di sindesmofiti, fino all'anchilosi delle articolazioni coinvolte (sacro-iliache, intervertebrali,

Tabella 7.6 – Ipotesi sul ruolo del gene polimorfico HLA-B27 e del suo prodotto molecolare in relazione alla associazione con le Artriti Reattive ad evoluzione spondilitica.

A) IMPLICAZIONE INDIRECTA DEL GENE

- *Linkage disequilibrium* con il/i gene/i direttamente implicato/i nella suscettibilità allo sviluppo dell'ARE.¹
- Cross-riconoscimento anticorpale di strutture batteriche e della molecola B27.²

B) IMPLICAZIONE DIRETTA DEL GENE

- Presentazione di peptidi antigenici di derivazione self o microbica da parte della molecola HLA-B27.³
- Implicazione della molecola B27 in una imperfetta delezione timica di T linfociti autoreattivi verso peptidi self, con loro persistenza nell'individuo adulto.⁴
- Presenza di caratteristiche della molecola B*2705 atte a determinarne inusuali proprietà biologiche o una aberrante disposizione strutturale.⁵
- Implicazione della molecola B27 in una maggiore suscettibilità delle cellule all'infezione da parte di alcuni agenti microbici o in una loro imperfetta clearance.⁶
- Capacità della molecola HLA-B27 non ortodossa, dissociata dalla β_2 -microglobulina e aggregata in dimeri, di agire come ligando per recettori (KIRs) presenti su cellule linfocitarie e in particolare quelle appartenenti al sistema immunitario innato.

¹ a favore: vicinanza dei geni della risposta immune nella stessa regione HLA; a sfavore: riproducibilità della malattia sperimentale con il trasferimento del gene B27 in animali.

² a sfavore: non spiega la selettività tissutale e topografica delle lesioni.

³ a sfavore: assenza di associazione con sottotipi B27 con sostituzione aminoacidica nel sito di legame per l'antigene rispetto al sottotipo B*2705.

⁴ a sfavore: presenza di una quota di linfociti T reattivi verso peptidi di derivazione self nei pazienti con spondilite anchilosante.

⁵ a sfavore: evidenze cristallografiche sulle particolarità del legame con peptidi antigenici del sottotipo B*2705 e sulla possibilità di aberrante disposizione spaziale della molecola.

⁶ a sfavore: incremento della replicazione della salmonella enteritidis in cellule umane esprimenti la molecola HLA-B27.

interfalangee distali, ecc.). A livello cutaneo e degli annessi si riconoscono aspetti di ipercheratosi e di infiltrazione cellulare similpsoriasici.

Etiologia e patogenesi

Nelle AREP l'evento infettivo e le caratteristiche dell'immunogeno hanno una chiara relazione con la genesi dell'artrite, sebbene i meccanismi che la determinano siano solo in parte conosciuti. Non tutti gli agenti infettivi appaiono in grado di indurre le manifestazioni enteso-artritiche. Per quanto riguarda le ARE che insorgono a seguito di una infezione intestinale, i microrganismi tipicamente implicati sono alcuni enteropatogeni gramnegativi, che comprendono la *Salmonella typhimurium* o enteritidis, la *Yersinia enterocolitica* e pseudotuberculosis, la *Shigella flexneri* e dysenteriae, il *Campylobacter jejuni*, il *Clostridium difficile*. Per le infezioni uro-genitali sono invece implicati la *Chlamydia trachomatis* e l'*Ureaplasma urealyticum*. Le infezioni da *Chlamydia trachomatis* sono responsabili di una quota rilevante (50% circa) delle ARE post-uretritiche; tale microorganismo potrebbe essere trasportato nella membrana sinoviale nello stato di "persistenza" da monociti infettati circolanti, e come tale permanervi, con profonda inattivazione delle trascrizioni e quindi metabolicamente inattivo, ma tuttavia disponibile per l'interazione con le cellule dell'organismo ospite. Le infezioni mucosali indotte dagli agenti sopracitati sono in grado di indurre anticorpi specifici, specialmente di classe IgA, e risposte di tipo cellulare mediate soprattutto da linfociti T (CD4+ e CD8+) ed NK, sensibilizzati verso gli immunogeni dei microrganismi in causa. Si ipotizza che la risposta immunitaria cross-reattiva si rivolga verso peptidi self del connettivo entesico, articolare ed extraarticolare con omologia di struttura (peptidi artritogeni) rispetto a componenti microbiche, presentati da molecole HLA preferenziali tra cui quella codificata dal gene HLA-B27. La presenza di tale gene

In breve

- Le artriti reattive post-uretritiche/dissenteriche (AREP) incluse tra le artriti reattive (ARE), e comprese tra le artriti da agenti infettivi, se a espressione/evoluzione spondilitica sono classificate anche tra le spondilartrosi sieronegative (Enteso-Artriti). L'associazione di artrite, uretrite (o enterite) e congiuntivite precedentemente nota con l'eponimo di Sindrome di Reiter, attualmente viene identificata nella letteratura internazionale col termine di Reactive Arthritis.
- Tra quelle che insorgono a seguito di un'infezione intestinale, i microrganismi implicati sono *Salmonella typhimurium* o enteritidis, la *Yersinia enterocolitica* e pseudotuberculosis, la *Shigella flexneri* e dysenteriae, il *Campylobacter jejuni*, il *Clostridium difficile*. Per le infezioni uro-genitali sono invece implicati la *Chlamydia trachomatis* e l'*Ureaplasma urealyticum*.
- La presenza dell'allele HLA-B27 sembra conferire la suscettibilità a sviluppare una ARE di tipo spondilitico, con il coinvolgimento delle articolazioni sacro-iliache, ed un maggior rischio di cronicizzazione.
- Il quadro clinico relativo alle AREP può comprendere non solo l'interessamento articolare e/o entesico, ma anche manifestazioni extraarticolari quali congiuntivite, l'uveite anteriore acuta, il cheratoderma blenorragico, la balanite circinata, l'eritema nodoso, l'oncopia, le lesioni della mucosa orale e talvolta manifestazioni viscerali.

non deve essere ricercata a fini diagnostici per una AREP acuta. La presenza dell'allele HLA-B27 sembra tuttavia conferire la suscettibilità a sviluppare una ARE di tipo spondilitico, con il coinvolgimento delle articolazioni sacro-iliache. La suscettibilità concerne anche l'evoluzione del processo artritico verso la cronicità, con un decorso ad evoluzione progressiva molto simile o del tutto sovrapponibile a quello della forma primaria, la Spondilite Anchilosante. L'associazione con la malattia del gene polimorfico HLA-B27 potrebbe dipendere da meccanismi diversi, elencati nella **tabella 7.6**.

Il processo flogistico articolare e/o entesico ed il danno anatomico sono prodotti soprattutto da macrofagi, linfociti T e

cellule NK attivati, con la partecipazione di polimorfonucleati e plasmacellule. I meccanismi di infiammazione che caratterizzano tali forme di ARE possono essere sostenuti anche dall'intervento di anticorpi (deposizione di immunocomplessi attivanti il complemento e la permeabilità vascolare, formazione di complessi in situ con antigeni microbici depositati, legame e danno diretto di strutture self), sebbene la persistenza dell'artrite con sviluppo di una forma ad evoluzione cronica sia sostenuta dal mantenimento di una autoreattività cellulo-mediata.

Terapia

L'approccio terapeutico varia a seconda del quadro clinico e della fase di malattia. In fase acuta iniziale la terapia sintomatica con FANS o COXIB consente nella maggioranza dei casi il controllo del quadro sintomatologico. I cortisonici trovano limitato e selettivo impiego per via sistemica e di regola per un tempo contenuto, in forme acute che non siano sufficientemente controllate dai FANS o COXIB, ovvero sono utilizzati in queste forme per infiltrazione locale in indicazioni selettive. Le evidenze presenti in letteratura hanno dimostrato per lungo tempo e con poche eccezioni, che trattata l'infezione iniziale, quando individuata, il prolungato trattamento antibiotico (tetraciclina, eritromicina o chinolonici) nelle forme acute o in quelle cronicizzate, non modifica l'evoluzione della malattia e la prognosi. Tuttavia evidenze più recenti sembrano dimostrare che un trattamento combinato con doxiciclina e rifampicina oppure con azitromicina e rifampicina per 6 mesi porti ad una quota significativamente più elevata di remissione del quadro clinico e della scomparsa dell'agente all'analisi molecolare rispetto al placebo. I farmaci di fondo convenzionali di cui si hanno maggiori dati in letteratura e utilizzati in fase di croniciz-

zazione, seppure con contrastanti risultati, sono la sulfasalazina e il methotrexate, e il trattamento non si discosta dall'approccio terapeutico proprio delle forme primarie di artriti croniche (Artrite Psoriasica, Spondilite Anchilosante, Artrite Reumatoide). I casi con evoluzione cronica non controllati dal trattamento convenzionale sintomatico e di fondo, assimilabili ad una forma spondilartica primaria, sono attualmente candidati al trattamento con i farmaci antagonisti del TNF α , sebbene siano opportuni studi che, in caso di forme indotte da Chlamydia con persistenza del microorganismo, ne confrontino lo stato di attività metabolica prima e durante il trattamento.

Lettere consigliate

- Leirisalo-Repo M, Hannu T, Mattila L. Microbial factors in spondyloarthropathies: insights from population studies. *Curr Opin Rheumatol*, 15: 408-12, 2003.
- Kim T-H, Uhm W-S, Inman RD. Pathogenesis of Ankylosing spondylitis and reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 17: 400-405, 2005.
- Hannu T. Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011 25(3):347-57
- Rühl M, Klos A, Kohler L, Kuipers JG. Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 20: 1119-1137, 2006.
- Carter JD, Gerard HC, Whittum-Hudson JA, Hudson AP. The molecular basis of the disease phenotype in chronic Chlamydia-induced arthritis. *Int J Clin Rheumatol*, 7 (6) : 627- 640, 2012.
- Khan MA, Mathieu A, Sorrentino R, Akkoc N. The pathogenetic role of HLA-B27 and its subtypes. *Autoimmunity Rev*, 6: 183-189, 2007.
- Penttinen MA, Heiskanen KM, Mohapatra R, DeLay ML, Colbert RA, Sistonen L, Granfors K. Enhanced intracellular replication of Salmonella enteritidis in HLA-B27-expressing human monocyte cells: dependency on glutamic acid at position 45 in the B pocket of HLA-B27. *Arthritis Rheum*, 50: 2255-2263, 2004.
- Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z, Eick J, Thiel A, Radbruch A, Sieper J, Braun J. Low T cell production of TNF-alpha and IFN-gamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis*, 60: 36-42, 2004.
- Pitzalis C, Garrood T. From ubiquitous antigens to joint-specific inflammation : could local vascular

permeability be the missing link? Trends Immunol, 27: 299-302, 2007.

Sieper J, Braun J, Kingsley GH. Report on the Fourth International Workshop on Reactive Arthritis. Arthritis Rheum 2000;43:720-34.

Kvien TK, Gaston JSH, Bardin T, Butrimiene J, Djekmans BA, Leirisalo-Repo M, Solakov P, Altwegg M, Mowinckel P, Plan PA, Vischer T, EULAR. Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo controlled study. Ann Rheum Dis, 63: 1113-9, 2004.

Laukio A, Leirisalo-Repo M, Lahdevirta J, Saikku P, Repo H. Double-blind, placebo-controlled study of three-month treatment with lymecycline in reactive arthritis, with special reference to Chlamydia arthritis. Arthritis Rheum, 34: 6-14, 1991.

Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Doxycycline versus doxycycline and rifampin in undifferentiated spondyloarthropathy, with special reference to chlamydia-induced arthritis. A prospective, randomized 9-month comparison. J Rheumatol. 2004 Oct;31(10):1973-80.

Carter JD, Espinoza LR, Inman RD, Sneed KB, Ricca LR, Vasey FB, Valeriano J, Stanich JA, Osztus C, Gerard HC, Hudson AP. Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis. Arthritis Rheum, 62: 1298-1307, 2010.

Zeidler H, Hudson AP. New insights into Chlamydia and arthritis. Promise of a cure? Ann Rheum Dis, 73: 637-644, 2014.

Test di autovalutazione

- La presenza del B27 è associata al rischio di cronicizzazione:
 - dell'artrite da parvovirus
 - dell'artrite post-streptococcica
 - dell'artrite reattiva post-uretritico/dissenterica
 - di ciascuna delle precedenti
- Qual è il quadro clinico di esordio più frequente nelle ARe.P?
 - monoartrite
 - poliartrite simmetrica
 - oligoartrite asimmetrica
 - dattilite
- Quale/i tra queste espressioni cliniche è/sono manifestazione/i extraarticolare tipica/e delle ARe.P?
 - congiuntivite
 - cheilitide pseudo-blenorragica
 - balanite circinata
 - tutte le precedenti
- Nelle ARe.P le alterazioni rilevabili con la radiologia tradizionale possono essere presenti:
 - all'esordio
 - nelle forme cronicizzate
 - solo nelle uroartriti
 - solo nelle enteroartriti
- Tra quelli indicati, quali sono i farmaci di fondo tradizionali più utilizzati nelle forme cronicizzate di ARe.P?
 - idrossiclorochina
 - methotrexate
 - sulfasalazina
 - b e c
- Le alterazioni precoci delle strutture articolari o entesiche possono essere precocemente documentate con:
 - la RMN
 - la stratigrafia
 - l'ecografia
 - a e c

7.7 Spondilartriti sieronegative. Generalità

Sergio Generini, Francesca Bandinelli, Marco Matucci Cerinic

Le spondilartriti sono un ampio gruppo di artropatie infiammatorie caratterizzate da coinvolgimento della sinoviale e delle entesi sia a livello della colonna sia a livello delle articolazioni periferiche e da negatività per il fattore reumatoide (sieronegative), che colpiscono principalmente individui geneticamente predisposti.

Le principali entità cliniche incluse nella famiglia delle spondilartriti sono la spondilite anchilosante, la spondiloartrite psoriasica, le artriti reattive, le artriti associate a malattie infiammatorie intestinali e le spondilartriti indifferenziate.

La prevalenza delle spondiloartropatie è dello 0,8-1%, se si considerano anche le forme oligosintomatiche ed inclassificabili, che rappresentano quasi la metà della casistica.

Sebbene ognuna delle entità cliniche incluse fra le spondilartriti possieda una serie di segni e sintomi caratteristici, esiste un ampio margine di elementi clinici, epidemiologici, anatomopatologici e genetici in comune fra loro che ne giustifica l'aggregazione.

Il coinvolgimento del rachide (spondilite) è una caratteristica costante delle spondilite anchilosante ma è di frequente riscontrata, pur se non obbligatorio, anche nelle altre spondilartriti. Esso rappresenta uno dei principali elementi di diagnosi differenziale con altre artropatie infiammatorie ed in particolare con l'artrite reumatoide. Si manifesta clinicamente con una lombalgia cronica (con durata maggiore di 3 mesi) (che può estendersi successivamente agli altri segmenti) definita dai criteri di Berlino (Tabella

Tabella 7.7 – Criteri ASAS 2009 per la diagnosi della spondilite e definizione della lombalgia infiammatoria secondo i criteri di Berlino.

CRITERI ASAS 2009	
Lombalgia cronica (durata superiore a 3 mesi) definita dai criteri di Berlino, in pazienti con età inferiore a 45 aa con:	
– Evidenza di sacroileite alla risonanza magnetica (edema osseo in scansione STIR o osteite con gadolinio) o alla radiografia (II grado bilaterale di New York o III grado monolaterale) + 1 criterio clinico HLA B 27 positività + 2 criteri clinici	
– Criteri clinici: lombalgia infiammatoria, artrite, entesite (calcagno), uveite, dattilite, psoriasi, MICI (Malattia Infiammatoria cronica interstiziale), buona risposta ai FANS, HLA B27, PCR elevata, familiarità per SpA (Spondilartriti)	
Definizione della lombalgia infiammatoria secondo i criteri di Berlino (Rudwaleit M, et al. <i>Athritis Rheum</i> 2006; 54:569-78)	
1. Rigidità mattutina di almeno 30 minuti	
2. Miglioramento del dolore alla schiena con l'esercizio, ma non con il riposo	
3. Risveglio per lombalgia nella seconda metà della notte	
4. Glutalgia alternante	
La presenza di almeno 2 (criterio classificativo) delle 4 caratteristiche ha un sensibilità del 70%, una specificità del 81%, e un tasso di probabilità positivo di 3,7; la presenza di almeno 3 criteri su 4 viene considerata un criterio diagnostico	

Tabella 7.8 – Criteri di New York per la diagnosi di spondilite anchilosante e criteri radiologici di sacroileite.

CRITERI DI NEW YORK 1984

1. Criteri Clinici

- lombalgia infiammatoria superiore a 3 mesi (*)
- ridotta flessione lombare anteriore (Shober test inferiore a 3 cm)
- ridotta escursione toracica (con tabelle in base a età e sesso)

2. Criteri radiologici

- sacroileite di II grado bilaterale, di III grado monolaterale

(*) criteri di Calin del 1977 (almeno 4/5):

- esordio con età inferiore a 40 aa
- insidioso
- miglioramento all'esercizio
- non miglioramento al riposo

Score radiologico di New York per le sacroiliache

0. nessuna alterazione

I. Aspetto leggermente sfumato dei bordi articolari, pseudo-allargamento o restringimento della rima, lieve sclerosi sub-condrale

II. Irregolarità dei margini articolari con immagini di erosioni, restringimento della rima, sclerosi sub-condrale ben evidente

III. Erosioni articolari e sclerosi sub-condrale bene evidenti con iniziali ponti sinostotici

IV. Anchilosi

7.7). Le articolazioni sacroiliache rappresentano quasi sempre il primo distretto assiale coinvolto e talvolta l'unico (sacroileite isolata). La dimostrazione radiologica di una sacroileite definita (sacroileite di II grado bilaterale o III grado monolaterale secondo i criteri di New York) (Tabella 7.8) è un elemento fortemente evocativo per la diagnosi di spondiloartrite, anche se la radiografia rappresenta una metodica poco sensibile nelle fasi precoci di malattia. Negli ultimi

anni, la risonanza magnetica del bacino con sequenze STIR e mezzo di contrasto (gadolinio) ha ampliato le possibilità di diagnosi nelle fasi iniziali della malattia, mediante l'individuazione dell'edema osseo (segno di infiammazione attiva), in modo tale da anticipare e rendere più aggressivo l'approccio terapeutico (Figura 7.3).

Le articolazioni periferiche possono essere coinvolte con frequenza variabile (minore nella spondilite anchilosante isolata). Si tratta solitamente di mono-oligoartriti asimmetriche, più frequentemente a carico dell'arto inferiore. Il coinvolgimento articolare degli arti superiori è più frequente nelle forme psoriasiche.

L'entesi, ossia la porzione inserzionale dei tendini, delle fasce e dei legamenti all'osso, è l'altra sede tipica e distintiva rispetto ad altre artriti, delle spondilartriti. L'entesite è infatti un'alterazione patologica tipica delle fasi precoci della malattia, precede, secondo l'ipotesi di Mc Gonagle sulla patogenesi della malattia, l'impegno della sinoviale, e, talvolta, può rappresentare il preminente od unico problema clinico, con caratteristiche croniche o ri-



Figura 7.3 – Edema osseo delle sacroiliache nella scansione coronale delle sacroiliache in sequenza STIR (scansione con soppressione di grasso in cui l'area iperintensa -*-corrisponde all'edema) in un paziente in fase precoce.

correnti, poli-distrettuali e prevalenti agli arti inferiori (tendine di Achille, fascia plantare, tendine rotuleo, inserzioni muscolo-tendinee del bacino, etc). Lo stesso impegno assiale e delle condrosternali può essere attribuibile ad un impegno entesitico.

Un'altra manifestazione clinica caratteristica delle spondilartriti è la dattilite o "dito a salsicciotto" in cui un intero dito delle mani o dei piedi appare rosso e tumefatto come conseguenza di una tenosinovite diffusa dei tendini flessori del dito associata a un processo infiammatorio o edema sottocutaneo ("pseudo-tenosinovite") (**Figura 7.4**).

Le spondilartriti sono considerate delle malattie sistemiche poiché è relativamente frequente il coinvolgimento di distretti extrarticolari. Gli episodi infiammatori dell'occhio (uveite anteriore, congiuntivite) rappresentano la principale manifestazione extra-articolare. L'apparato gastrointestinale può presentare alterazioni di tipo infiammatorio non solo nelle spondilartriti associate alle malattie infiammatorie intestinali (malattia di Crohn e rettocolite ulcerosa), ma anche, in forma minore o asintomati-

ca, nelle altre spondilartriti (colite infiammatoria aspecifica). Possono inoltre essere interessati la cute e le mucose (psoriasi, balanite, cheratoderma, aftosi, eritema nodoso), il cuore (aortite ascendente, valvulopatia aortica, disturbi di conduzione) ed i polmoni (fibrosi del lobo superiore).

L'evidenza clinica di sovrapposizione tra le varie spondilartriti supporta l'ipotesi di meccanismi patogenetici in comune: ad esempio, un paziente con artropatia psoriasica può presentare un'uveite o una sacroileite ed un paziente con malattia infiammatoria intestinale può sviluppare una spondilite anchilosante od ulcere orali.

Nel meccanismo eziopatogenetico si riconosce senz'altro l'importanza dei fattori genetici. È nota da tempo la significativa associazione con l'antigene di istocompatibilità di classe I "HLA-B27" che, pur non essendo un criterio fondamentale per la diagnosi, rappresenta un ausilio soprattutto nei casi oligosintomatici o dubbi. L'associazione con l'HLA-B27 è variabile nelle diverse spondilartriti risultando particolarmente significativa nella spondilite anchilosante



Figura 7.4 – Dattilite del primo e secondo dito del piede in un paziente con spondilite in fase precoce.

(90-95% dei casi) e meno stretta nelle altre forme (50% circa nelle spondilite psoriasica ed enteropatica, 20% nelle artriti reattive). L'importanza di un comune terreno genetico è documentato anche dalla tendenza all'aggregazione familiare (più soggetti colpiti nella stessa famiglia), talvolta con spondiloartropatie di tipo diverso.

Dagli studi su modelli animali ed umani, emerge che alcune, se non tutte, queste malattie sono sostenute da batteri o prodotti batterici. Persino nelle artriti reattive, dove il fattore infettivo scatenante è riconosciuto, il preciso meccanismo patogenetico non è ancora ben compreso. Una delle ipotesi attualmente più accreditate propone che la malattia sia legata all'induzione di autoreattività T citotossica nel corso della risposta a certi antigeni batterici che farebbe seguito alla presentazione da parte del B27 di uno o più peptidi artritogenici *self* (forse derivati dalla cartilagine articolare/entesale) che mostrerebbero una cross-reattività con peptidi di derivazione batterica (mimetismo molecolare).

Nel 1984, sono stati definiti i criteri di New York per la spondilite che includono sia dati clinici (lombalgia infiammatoria) sia radiografici (sacroileite) che sono tuttora in vigore per la definizione della cosiddetta "fase radiografica" della spondilite (Tabella 7.7). Nonostante i tentativi negli anni di introdurre nuovi criteri più soddisfacenti e sensibili, solo nel 2009, sono stati introdotti i criteri del Gruppo di Studio per le Spondilartriti (ASAS) che premettono di diagnosticare la spondilite anche nella sua "fase pre-radiografica", mediante l'individuazione dell'edema osseo delle sacroiliache con la risonanza magnetica (Tabella 7.6).

Infine, le spondilartriti indifferenziate comprendono: i) forme incomplete di entità ben definite (artriti reattive con episodio infettivo asintomatico, artropatia psoriasica sine psoriasi); ii) fase iniziale di una spondilartrite definita (ad esempio la fase pre-radiologica

In breve

- Nelle spondilartriti è importante il ruolo del terreno genetico ed in particolare dell'antigene HLA-B27.
- Nelle spondilartriti è di frequente riscontro, anche se non obbligatorio, un coinvolgimento del rachide di tipo infiammatorio. Le articolazioni sacroiliache rappresentano quasi sempre il primo distretto assiale coinvolto e talvolta l'unico (sacroileite isolata), indagate mediante radiografia tradizionale e risonanza magnetica (più utile nelle forme precoci).
- Le articolazioni periferiche possono essere coinvolte con frequenza variabile (minore nella spondilite anchilosante, maggiore nelle forme reattive), più frequentemente sotto forma di mono-oligoartriti asimmetriche a carico dell'arto inferiore.
- Nelle spondilartriti è quasi costante la presenza di entesopatie/entesiti.
- Le spondilartriti sono accomunate dal possibile coinvolgimento di distretti extrarticolari: occhio, intestino, valvola aortica, parenchima polmonare, cute/mucose ed apparato urogenitale.

della spondilite anchilosante); iii) forme che rimangono indifferenziate anche nel tempo, sottotipo più comune (prevalenza 0.7-2.0%).

Lo spettro clinico delle spondilartriti indifferenziate comprende manifestazioni cliniche e radiologiche simili a quelli delle forme definite (artrite periferica, entesite, dattilite, dolore condro-sternale, dolore di tipo infiammatorio del rachide, sacroileite, uveite anteriore acuta) che possono però comparire in forma isolata o in varia associazione fra loro.

Lecture consigliate

- Rudwaleit M, Van der Heijde D, Landewe R, Mlistig J, Akkoc N, Brandt J. The development of assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part III): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 777-83.
- Van Der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361-368.

Test di autovalutazione

1. Quale di queste entità patologiche non è inclusa nella famiglia delle spondilartriti?
 - a. sindrome di Reiter
 - b. artrite associata alla malattia di Crohn
 - c. sindrome di Behcet
 - d. spondilartrite psoriasica
2. Quale delle seguenti affermazioni riguardante le spondilartriti è falsa?
 - a. il coinvolgimento infiammatorio del rachide è frequente ma non costante
 - b. fra le spondilartriti, le artriti reattive sono quelle che presentano la più stretta associazione con l'HLA-B27
 - c. le artriti periferiche sono solitamente mono-oligoarticolari, asimmetriche ed a carico dell'arto inferiore
 - d. le entesiti sono spesso polidistrettuali e tendono a cronicizzarsi
3. Quali sono le caratteristiche della rachialgia di tipo infiammatorio?
 - a. esordio insidioso, prima dei 40 anni; persistenza per almeno 3 mesi; peggioramento con il riposo
 - b. esordio insidioso, prima dei 40 anni; persistenza per almeno 3 mesi; peggioramento con l'esercizio fisico
 - c. esordio brusco, prima dei 40 anni, seguito da lunghi intervalli di remissione, peggioramento con il riposo
 - d. esordio brusco, tipico dopo i 40 anni, persistenza per vari mesi, miglioramento con l'esercizio fisico
4. Qual è la più frequente manifestazione extrarticolare delle spondilartriti?
 - a. fibrosi polmonare basale
 - b. glomerulonefrite
 - c. mielite trasversa
 - d. uveite anteriore

7.8 Spondilite anchilosante

Sergio Generini, Marco Matucci Cerinic

Definizione

La Spondilite Anchilosante è una malattia infiammatoria cronica sistemica che colpisce primariamente lo scheletro assiale (articolazioni sacroiliache e colonna), ma anche le articolazioni dell'anca e della spalla e, meno frequentemente, le articolazioni periferiche degli arti, conducendo alla fibrosi progressiva ed alla ossificazione (anchilosi) delle strutture coinvolte.

La spondilite anchilosante è inclusa fra le spondilartriti sieronegative delle quali rappresenta il più frequente e paradigmatico sottotipo.

Epidemiologia

La prevalenza della spondilite anchilosante nella popolazione generale rispecchia strettamente quella dell'antigene di istocompatibilità HLA-B27 con il quale la malattia è strettamente associata (90-95%). Essa è molto variabile a seconda delle zone geografiche: nella popolazione bianca sembra essere di circa 0,25-1% con picchi fino al 2% nei paesi scandinavi e nell'America del Nord (USA e Canada), mentre la malattia è rara nella popolazione nera e nei Giapponesi.

È descritta una più alta prevalenza a carico del sesso maschile (circa 2:1) in parte legata al fatto che nella donna i quadri clinici e radiologici della malattia sono meno eclatanti ed evolvono di solito più lentamente. L'età media di esordio è di 26 anni, non sono però infrequenti i casi con esordio giovanile (<16 anni) mentre sono rari quelli dopo i 45 anni.

Eziologia e patogenesi

La spondilite anchilosante presenta una significativa aggregazione familiare ed una strettissima associazione con l'antigene HLA-B27 ed in minor misura con il B60. Appare quindi molto verosimile il ruolo di un terreno genetico predisponente sul quale agirebbe una "noxa" ambientale (probabilmente infettiva). Secondo le ipotesi attualmente più accreditate, la malattia sarebbe innescata da antigeni peptidici artritogenici derivanti dalla proteolisi intracellulare di batteri. Tali antigeni mostrerebbero una similitudine (mimetismo molecolare) con peptidi di tipo "self" (forse derivanti dalla cartilagine articolare ed enteseale) e, una volta presentati sulla superficie cellulare tramite l'interazione con molecole di istocompatibilità (HLA B27 o altre), attiverebbero cellule T cross-reattive che a loro volta innescerebbero un'autoreattività delle cellule T citotossiche. Una volta che il processo si è instaurato, un ruolo chiave nel mantenimento dell'infiammazione sembra essere svolto dalla citochina TNF-alfa.

Anatomia patologica

La maggior parte, anche se non tutte, le alterazioni patologiche scheletriche della spondilite anchilosante possono essere spiegate dai cambiamenti che si attuano a livello delle entesi e delle fibrocartilagini. L'infiammazione determina un processo erosivo iniziale seguito da riparazione con tessuto

di granulazione ricco di vasi che poi esita in fibrosi, calcificazione e neoformazione di osso. Il nuovo osso tende a riempire i difetti dell'osso eroso, congiungendo l'osso profondo con la porzione terminale erosa del legamento e formando una nuova entesi. Le lesioni dei legamenti non sono confinate alla zona dell'entesi ma l'infiammazione focale e l'edema coinvolgono anche i piccoli vasi nelle altre parti del legamento. L'anatomia patologica della spondilite differisce da quella dell'artrite reumatoide per la tendenza a coinvolgere articolazioni cartilaginee più che le sinoviali. Da un punto di vista istologico è però simile: con iperplasia delle cellule dell'intima, infiltrato linfocitario e plasmacellulare diffuso, formazione di follicoli linfoidi, presenza di plasma cellule contenenti IgG, IgA ed IgM, che sono meno abbondanti che nella artrite reumatoide.

Quadri clinici

Le manifestazioni cliniche insorgono solitamente nella tarda adolescenza o nel giovane adulto. Nelle forme giovanili l'esordio è spesso caratterizzato da 5-10 anni di attacchi persistenti o ricorrenti di entesite od oligoartriti degli arti inferiori prima che si sviluppino i sintomi e i segni definiti di interessamento assiale.

Il più precoce, tipico e consistente reperto clinico è una rachialgia di tipo infiammatorio (prima manifestazione nel 75% dei casi). Si tratta prevalentemente di un dolore in sede lombosacrale con esordio insidioso, associato a rigidità mattutina e a miglioramento con l'esercizio fisico (vedi capitolo spondilartriti). All'inizio il dolore può essere unilaterale od intermittente, comunque, entro pochi mesi diviene persistente e bilaterale con marcata rigidità. Il dolore può venire riferito anche nella zona glutea o con irradiazione posteriore alla coscia tipo sciatica che non scende però sotto al ginocchio (*sciatica mozza*) e può alternarsi da un lato all'altro.

Il coinvolgimento del rachide è di solito di tipo "ascendente", colpendo cioè prima i distretti inferiori per poi eventualmente diffondersi verso l'alto (rachide dorsale e cervicale). Occasionalmente, cervicgia e dorsalgia compaiono nelle fasi precoci con episodi ricorrenti, oppure si assiste ad un vero e proprio andamento "discendente", più frequente nel sesso femminile, in cui il rachide lombare è inizialmente risparmiato.

Il dolore e la rigidità lombare sono dovuti, in fase iniziale, alla sacroileite ed alla infiammazione dei legamenti posteriori del bacino, alle entesiti vertebrali (strutture ligamentose paravertebrali), alle artriti delle articolazioni interapofisarie, discovertebrali e costovertebrali ed allo spasmo secondario dei muscoli paravertebrali. La prima alterazione posturale è una verticalizzazione del sacro seguita da appiattimento lombare ed iperestensione delle anche. Il centro di gravità della parte superiore del tronco viene a trovarsi davanti ai corpi vertebrali; ciò determina l'accentuazione della cifosi dorsale e l'iperlordosi compensatoria del collo. Nelle prime fasi la limitazione funzionale e le alterazioni posturali possono essere almeno in parte recuperabili e non corrispondono a danni radiologici evidenti.

Più tardivamente la rigidità è dovuta all'anchilosi ossea vertebrale, secondaria a processi di neoformazione ossea riparativa nella sede di inserzione delle fibre più esterne dell'anulus fibrosus (sindesmofiti) ed è irreversibile. Progressivamente, se non adeguatamente trattata, l'intera colonna diviene rigida ed il paziente perde la postura normale per l'appiattimento della spina lombare e lo sviluppo di una cifosi toracica e cervicale. Nei casi estremi, tali alterazioni conducono ad una posizione flessa che limita il campo visivo (i pazienti non possono guardare il cielo). Il torace anteriore si appiattisce, l'addome diviene protuberante e la respirazione si fa progressivamente diaframmatica. Nelle fasi tardive di malattia è frequente un certo grado di contrattura in flessione dell'artico-

lazione dell'anca che dà luogo ad un caratteristico portamento rigido, con le ginocchia in flessione per mantenere la postura eretta detto "captocornico". Progressivamente, la sintomatologia dolorosa infiammatoria e la rigidità mattutina tendono a ridursi mentre permangono le limitazioni funzionali e la rigidità legate all'anchilosi.

Le inserzioni tendinee e capsulo-ligamentose all'osso (entesi), sono frequentemente coinvolte anche in distretti extrarachidei, specialmente all'esordio di malattia. Le sedi più colpite sono l'inserzione del tendine Achilleo e della fascia plantare al calcagno, le inserzioni tendinee alle ossa metatarsali del piede, le giunzioni costosternali e manubriosternali, i processi spinosi, le creste iliache, i grandi trocanteri, la tuberosità ischiatica, la sinfisi pubica ed i tubercoli tibiali. Durante il decorso della malattia le entesiti sono in genere ricorrenti e migranti.

L'artrite delle anche e delle spalle può rappresentare talvolta il sintomo di esordio (più spesso nelle forme giovanili). Il coinvolgimento delle anche si verifica in circa un terzo dei pazienti nel corso della malattia ed è potenzialmente molto invalidante. Le altre articolazioni periferiche sono colpite meno frequentemente, di solito all'esordio di malattia, in modo mono od oligoarticolare, asimmetrico, scarsamente erosivo e prevalentemente a carico delle caviglia o ginocchia.

Le entesiti costosternali e l'infiammazione delle articolazioni manubriosternali e sterno-clavicolari possono causare dolore toracico (che mima un'angina pectoris). Il coinvolgimento delle costovertebrali e delle costotrasverse determina riduzione dell'escursione respiratoria.

Lo "Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group" (ASAS), un gruppo di esperti mondiali sulle Spondilartrosi, ha definito una serie di parametri per la misurazione dell'andamento clinico della Spondilite anchilosante nel singolo paziente e per identificare le forme di malattia rapidamente pro-

gressive: 1) valutazione globale del Paziente; 2) dolore rachideo; 3) rigidità rachidea; 4) mobilità del rachide e dell'anca; 5) capacità funzionali; 6) coinvolgimento infiammatorio delle articolazioni ed entesi periferiche; 7) affaticamento; 8) reattanti della fase acuta. Esistono varie scale ed indici composti che valutano questi parametri. Ad esempio, la valutazione della mobilità può essere effettuata mediante il "Bath AS Metrology Index" (BASMI), le capacità funzionali con il "Bath AS Functional Index" (BASFI) e l'attività di malattia con il "Bath AS Disease Activity Index" (BASDAI).

Manifestazioni extrascheletriche

Nelle fasi precoci di malattia possono essere presenti modici sintomi generali come anoressia, perdita di peso e febbre, più frequenti nelle forme ad esordio giovanile. Spesso l'astenia è un sintomo dominante e correlato con l'attività di malattia.

La manifestazione extrascheletrica più frequente nella Spondilite anchilosante (SA) è l'uveite anteriore (o iridociclite) che colpisce il 25-30% dei pazienti con SA ed è più frequente tra i B27 positivi. L'uveite è sempre unilaterale, ha una forte tendenza a ricorrere (anche all'altro occhio) e deve essere rapidamente trattata per evitare esiti cicatriziali (sinechie posteriori) che potrebbero compromettere la capacità visiva.

Il coinvolgimento cardiovascolare nella SA è relativamente raro e di solito tardivo. Sono state osservate aortite ascendente, dilatazione dell'anello aortico, insufficienza aortica, anomalie della conduzione cardiaca, disfunzione miocardica e pericardite. Ancor più raro è il coinvolgimento pleuropolmonare (fibrosi dei lobi superiori). La riduzione dell'espansibilità toracica può condurre ad insufficienza respiratoria restrittiva che solo raramente diviene di grado severo.

In molti pazienti con SA (fino al 60%) sono dimostrabili lesioni infiammatorie cli-

nicamente silenti della mucosa intestinale a livello dell'ileo e del colon.

Il coinvolgimento neurologico può essere legato a dislocazioni da frattura del rachide, sublussazione spontanea anteriore atlantoassiale o sindrome della cauda equina.

Altre complicazioni poco frequenti e tardive sono l'amiloidosi (spesso del tutto asintomatica) e una nefropatia da IgA.

Diagnosi

Indagini laboratoristiche

Non esistono indagini bioumorali specifiche per la diagnosi ed il follow up della SA. Nel 75% dei pazienti è presente aumento degli indici di flogosi (Velocità di eritrosedimentazione e Proteina C Reattiva) che mostrano però scarsa correlazione all'attività clinica di malattia (specialmente nelle forme prevalentemente assiali). La tipizzazione tissutale per la dimostrazione dell'HLA-B27 è molto utile quando c'è il sospetto di una spondiloartrite sieronegativa ma la sua positività non è sinonimo di malattia, così come la sua negatività non la esclude del tutto.

Indagini strumentali

In presenza di una lombalgia con caratteri infiammatori, la radiografia convenzionale rappresenta ancora la metodica di primo livello nonostante le alterazioni spondilitiche diventino radiologicamente visibili solo dopo molti mesi o anni dall'esordio clinico. I segni più precoci di sacroileite sono rappresentati da un aspetto sfumato del margine di entrambe le articolazioni sacroiliache e da una sclerosi dell'osso subcondrale, prevalente sul versante iliaco. Con il tempo si manifestano le erosioni e, con la loro progressione, lo spazio articolare appare prima più largo (pseudoallargamento) per poi evolvere verso l'obliterazione delle articolazioni da parte di tessuto osteofibroso fino all'anchilosi. Nella

colonna, i primi segni compaiono a livello degli strati superficiali dell'annulus fibrosus nel punto di attacco sugli angoli dei corpi vertebrali, nelle articolazioni interapofisarie ed sui legamenti intervertebrali. Agli angoli vertebrali si possono quindi osservare piccole erosioni, seguite da fenomeni riparativi (sclerosi ossea reattiva) visibili come un rimarcamento (*shiny corners*). Questo porta ad una perdita del normale contorno concavo del bordo anteriore con "squadramento" dei corpi vertebrali che può essere seguito da graduale ossificazione degli strati superficiali dell'*annulus fibrosus* con formazione di ponti tra le vertebre ("sindesmofiti"). Spesso sono concomitanti alterazioni infiammatorie e conseguente anchilosi delle interapofisarie ed ossificazione di alcuni legamenti spinali. Questo processo porta alla completa fusione della colonna vertebrale (colonna a "canna di bambù") in molti pazienti con SA severa e di lunga durata. Spesso è presente anche osteoporosi come risultato della lunga immobilità.

La Tomografia computerizzata può valutare in maniera molto più sensibile la sclerosi subcondrale e l'impegno erosivo delle sacroiliache quando la radiografia standard lascia adito a dubbi. La Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) è un presidio insostituibile per la valutazione delle lesioni sacroiliache e vertebrali precoci (in fase pre-erosiva) poiché è in grado di evidenziare l'edema midollare osseo (indice di infiammazione e spesso unico segno strumentale nella fase iniziale). Anche la scintigrafia ossea può evidenziare le aree infiammate in maniera molto sensibile ma risulta poco specifica.

Per lo studio delle strutture enteso/tendinee ed articolazioni periferiche, l'ecografia rappresenta l'indagine di primo livello, in grado di fornire informazioni sulla sede, il tipo e l'entità della flogosi.

Diagnosi differenziale

Il principale problema di diagnosi differenziale della SA si pone con le rachialgie

non infiammatorie (meccanico-degenerativa, discogenica, infettiva, neoplastica, etc), estremamente comuni nella popolazione generale, generalmente aggravate dall'esercizio fisico ed attenuate dal riposo e non associate alle altre manifestazioni cliniche della spondilite. Il riscontro con tecniche di imaging di una sacroileite consente spesso di differenziare la spondilite dalle altre cause di mal di schiena. Segni radiologici simili a quelli riscontrabili nella SA possono essere trovati nei pazienti con altre forme di spondilartrite. La differenziazione tra queste malattie si basa sui quadri clinici di accompagnamento piuttosto che sui reperti radiologici. Altre malattie che possono essere confuse radiologicamente con la SA sono l'osteite addensante dell'ileo (confusa con la sacroileite ma solitamente asintomatica), la malattia degenerativa del disco e l'iperostosi anchilosante o malattia di Forestier o iperostosi scheletrica idiopatica diffusa (DISH). Tutte queste forme mostrano scarsa componente infiammatoria e non sono associate all'HLA B27.

Nelle fasi iniziali di una spondilite ad esordio con artrite periferica può porsi la diagnosi differenziale con l'artrite reumatoide. Il coinvolgimento del rachide, il carattere diverso delle artriti e la negatività del fattore reumatoide consentono solitamente una facile distinzione.

Prognosi

Il decorso della SA è molto variabile e può essere caratterizzato da remissione spontanea ed esacerbazioni, soprattutto nelle fasi precoci di malattia. La prognosi è generalmente favorevole poiché la malattia è spesso lieve ed autolimitante ma in un terzo circa dei casi le alterazioni possono essere altamente invalidanti fino al quadro di anchilosi completa del rachide (colonna "a canna di bambù"). I fattori che influenzano la prognosi sono: severità di malattia nelle fasi precoci, fase della malattia al momento della diagnosi ed inizio della terapia, sviluppo di complicazioni ex-

tra-articolari, qualità del trattamento e compliance del paziente verso di esso. Il precoce interessamento delle anche e la tendenza ad un coinvolgimento del rachide di tipo "discendente" (a partire dal distretto cervicale) sono altri indici di malattia severa. Generalmente la sopravvivenza non differisce da quella della popolazione generale ma gravi seppur rare complicazioni possono essere il coinvolgimento cardiovascolare, le fratture spinali e l'aumentato rischio operatorio.

Terapia

Il trattamento della SA dovrebbe essere impostato in ciascun paziente sulla base delle manifestazioni correnti di malattia, sul grado di attività e di infiammazione nonché sulla tendenza evolutiva. Il trattamento ottimale richiede una combinazione di presidi farmacologici e non farmacologici da attuare il più precocemente possibile, prima che si instaurino le deformità e rigidità permanenti.

Il primo approccio al paziente con SA deve prevedere la soppressione dei fattori ambientali nocivi: esposizione al freddo, umidità, bagni freddi, lavoro pesante, surmenage fisico, traumi e microtraumi ripetuti (ad es. vetture con cattive sospensioni o strada accidentata), stazione seduta prolungata. Devono essere evitate le attività con atteggiamenti di flessione del tronco e quindi sforzi e contratture dei muscoli lombari (ad es. bicicletta, giocare a biliardo). Il paziente deve inoltre essere adeguatamente istruito sulle posture corrette da mantenere (riposo notturno su piano rigido ma con materasso morbido, cuscino duro, posizioni ergonomiche durante il lavoro). Utile il controllo del peso.

Trattamento fisioterapico

Un presidio fondamentale è rappresentato dal trattamento fisioterapico e riabilitativo

da valutarsi attentamente sulla base della fase di attività della malattia, della sua durata e dei disturbi associati, del sesso e dell'età del soggetto, con rispetto della soglia del dolore.

I primi obiettivi sono la riduzione del dolore e della rigidità ed il rapido recupero della capacità motoria. Nel lungo termine si tenterà di mantenere la postura e la motilità, incluse l'espansibilità toracica ed il movimento articolare periferico.

Nelle forme lievi può essere sufficiente la pratica di una regolare attività fisica (ad es. nuoto). Nelle forme più aggressive o che mostrino tendenza evolutiva, deve essere rapidamente intrapreso un programma di fisioterapia che include sedute individuali e di gruppo con supervisione (in particolare rieducazione posturale globale ed esercizi respiratori) nonché esercizi personalizzati che il paziente deve eseguire al domicilio con regolarità (quotidianamente).

Nelle fasi acute possono risultare utili delle tecniche fisiche volte all'attenuazione del dolore (TENS, laser terapia ad alta potenza). Agli agenti fisici si possono associare la massoterapia e lo stretching dei muscoli contratti. Controindicata la termoterapia endogena che aumenterebbe la flogosi locale. Ionoforesi con FANS, o EDTA ed onde d'urto possono essere impiegate per le entesopatie fibrocalcifiche. Molto utili l'idroterapia e idrocrinoterapia (l'azione sedativa dell'acqua, soprattutto salso-bromo-iodica, consente di iniziare una rieducazione ginnica mentre ancora persiste un attacco infiammatorio).

Diabattuto se la terapia riabilitativa debba essere sospesa nelle fasi di acuzie: alcuni, per la presenza di flogosi articolare, suggeriscono il riposo articolare e posture correttive non specifiche.

Una volta attenuato il dolore l'obiettivo consiste nel cercare di conservare la motilità articolare periferica e del rachide. Si pone attenzione alle spalle e alle anche nelle quali, per effetto della retrazione del muscolo pettorale e dello psoas, si instaurano rispettivamente l'adduzione del braccio e la flessione dell'anca.

Più grave è l'interessamento del rachide con limitazione articolare su tutti i piani. Si deve contrastare la tendenza all'appiattimento della fisiologica lordosi lombare e mantenere l'estensione del rachide dorsale. Si ricorre agli esercizi di mobilizzazione vertebrale lungo ogni suo asse articolare con esercizi in scarico, prevalentemente attivi e con rispetto della soglia del dolore. L'intero programma di mobilizzazione è agevolato se eseguito in piscina riscaldata, che facilita il rilasciamento muscolare e la mobilizzazione attiva in scarico.

Le limitazioni dell'espandibilità toracica dovranno essere contrastate con ginnastica respiratoria.

La terapia riabilitativa deve inoltre prevenire e trattare l'**ipotrofia muscolare** che si instaura in vari segmenti favorita dalla rigidità e dallo stato infiammatorio: addominali, erettori spinali, glutei e fissatori delle scapole, la cui ipotrofia favorisce l'insorgenza delle deformità del rachide. Necessario il potenziamento dello psoas (stabilizzatore anteriore, si oppone direttamente all'appiattimento della lordosi). Il potenziamento degli addominali, a differenza che nelle comuni lombalgie, va eseguito con esercizi che facilitino la lordosi lombare con l'intervento dello psoas.

Anche le **deformazioni del rachide** già instaurate possono essere contrastate con la **rieducazione posturale globale**, potenziando i muscoli addominali, erettori spinali, glutei e fissatori delle scapole (la cui sofferenza facilita l'atteggiamento capto-cornico) e mantenendo con gli esercizi di stretching la fisiologica lunghezza dei muscoli pettorali e ischio-crurali (la cui retrazione tende a fissare il dorso curvo e l'atteggiamento in flessione delle ginocchia). Utile il mantenimento, per una o più ore al giorno, di posture che mantengono il rachide in lordosi (es. postura a sfinco).

Trattamento farmacologico

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, esistono buone evidenze

sull'
dei
scop
rigid
no c
tiva
teme
il lo
tomi
clini
ri co
tresa
effica
mala
nelle
perif
U
pia c
giunt
ed in
che l
sinto
comp
le en
blocc
L'alto
(prev
ni) n
pazio
di m
nale
L
oton
zion
alter
te. I
pres
re p
stru
men

Let
Cal
Ma
Zoo

sull'utilità degli antinfiammatori non steroidei (FANS) tradizionali o COX2 selettivi a scopo sintomatico nelle forme con dolore e rigidità mattutina. I corticosteroidi vengono comunemente impiegati per via infiltrativa locale nelle sedi infiammate (prevalentemente entesiti e artriti periferiche) mentre il loro uso sistemico, specialmente per i sintomi assiali, non è supportato dall'evidenza clinica. Anche i farmaci immunosoppressori convenzionali (come sulfasalazina, metotrexate e leflunomide) non hanno mostrato efficacia significativa nel trattamento della malattia assiale ma possono essere impiegati nelle forme con coinvolgimento articolare periferico.

Un apporto fondamentale nella terapia della SA (e delle altre spondilartriti) è giunto dalle cosiddette "terapie biologiche" ed in particolare dagli agenti anti-TNFalfa che hanno dimostrato grande efficacia sui sintomi e sulla componente infiammatoria, compresa quella a carico del rachide e delle entesi, nonché la capacità di rallentare o bloccare l'evoluzione del danno strutturale. L'alto costo ed i possibili effetti collaterali (prevalentemente la suscettibilità alle infezioni) ne limitano per il momento l'impiego in pazienti con importante e persistente attività di malattia nonostante la terapia convenzionale.

La chirurgia del rachide (ad esempio osteotomie correttive o procedure di stabilizzazione) viene solitamente riservata ai casi con alterazioni posturali particolarmente marcate. La protesizzazione di anca dovrebbe essere presa in considerazione in presenza di dolore persistente, disabilità e danneggiamento strutturale dell'articolazione indipendentemente dall'età del paziente.

Lettere consigliate

- Calin A. and Taurug J.D Eds. The Spondylarthritides. Oxford University Press 1998.
Maksymowych WP. Update in Spondylarthropathy. Arthritis Rheum 2004; 51: 143-146.
Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al:

In breve

- La spondilite anchilosante è una malattia frequente ma spesso diagnosticata con grande ritardo o, nelle forme lievi, non diagnosticata affatto.
- La spondilite anchilosante è una malattia in cui il contributo dei fattori genetici, ed in particolare dell'antigene di istocompatibilità HLA B27 appare determinante.
- I principali riscontri clinici della spondilite anchilosante sono la sacroileite, la rachialgia infiammatoria e le entesiti; lo spettro clinico è comunque variabile ed include varie altre manifestazioni sia articolari che extrarticolari.
- La clinica e le metodiche di imaging (radiologia standard e RMN) sono i principali criteri su cui basare la diagnosi. Le indagini ematologiche (prevalentemente gli indici di flogosi) sono aspecifiche e talvolta non rispecchiano la reale attività di malattia.
- La maggior capacità di diagnosticare la malattia in fasi precoci e le nuove terapie farmacologiche (in particolare gli agenti antiTNF) possono radicalmente cambiare la prognosi di questa malattia considerata fino a pochi anni fa incurabile.

ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2006; 65: 442-452.

Test di autovalutazione

1. Qual è l'incidenza media della spondilite anchilosante nella popolazione bianca?
 - a. 0.5-1 casi per 1000
 - b. 0.5-1 casi per 100
 - c. 2-3 casi per 100
 - d. 2-3 casi per 1000
2. Qual è la principale citochina coinvolta nel processo infiammatorio della spondilite anchilosante?
 - a. Interleuchina-1
 - b. TNF- α
 - c. Interleuchina-6
 - d. TGF- α

3. Quali sono le principali manifestazioni extrarticolari della spondilite anchilosante?
 - a. Uveite anteriore, fibrosi polmonare basale, infiammazione mucosa intestinale, pericardite, rash cutaneo
 - b. Uveite posteriore, infiammazione mucosa intestinale, aortite, cardiopatia ischemica, glomerulonefrite
 - c. Uveite anteriore, infiammazione mucosa intestinale, aortite, disturbi di conduzione cardiaca, fibrosi polmonare dei lobi superiori
 - d. Uveite anteriore, aortite, cardiopatia ischemica, fibrosi polmonare dei lobi superiori, epato-splenomegalia
4. Due delle seguenti affermazioni riguardanti la terapia della spondilite anchilosante sono corrette, quali?
 - a. gli immunosoppressori tradizionali hanno dimostrato buona efficacia nelle forme prevalentemente assiali
 - b. gli antinfiammatori non steroidei sono utili nella terapia infiltrativa locale ma sono scarsamente impiegati per somministrazione orale
 - c. gli agenti anti TNFa si sono dimostrati efficaci anche nel coinvolgimento assiale ed entesitico
 - d. i corticosteroidi sono utili nella terapia infiltrativa locale delle artriti periferiche e delle entesiti

7.9 Artrite psoriasica

Antonio Spadaro

L'artrite psoriasica (AP) è una spondiloartrite caratterizzata dalla presenza di manifestazioni articolari a carattere infiammatorio, periferiche e/o assiali, in associazione con la psoriasi.

Epidemiologia

Gli studi epidemiologici sull'AP indicano una prevalenza nella popolazione generale dello 0,3-1% (senza differenze fra i due sessi) e del 6%-42% nei pazienti con psoriasi, che a sua volta ha una prevalenza del 2-3% nella popolazione generale.

I familiari dei pazienti con AP hanno una probabilità 40 volte superiore di sviluppare la malattia rispetto alla popolazione generale.

L'età di esordio è fra i 30-40 anni. Nella maggioranza dei casi (85%) la psoriasi precede l'artrite, nel 5-10% dei casi l'esordio è contemporaneo e nel 5-10% dei casi l'artrite precede la psoriasi.

Etiopatogenesi

L'etiopatogenesi della psoriasi e dell'AP riconosce l'intervento di un agente eziologico sconosciuto (forse agenti microbici) su un substrato geneticamente predisposto con l'intervento di fattori scatenanti come traumi (fisici e psichici), farmaci o infezioni. Successivamente si innescava una risposta immunitaria caratterizzata dal coinvolgimento delle cellule dendritiche presentanti l'antigene, dei linfociti T, delle cellule endoteliali, dei sino-

viociti e dei cheratinociti dell'epidermide, con l'intervento di citochine (in particolare il tumor necrosis factor alfa e l'interleuchina 17) e di altri mediatori solubili, responsabili dell'instaurarsi e del mantenimento del processo infiammatorio sia a livello articolare che cutaneo, nonché del danno articolare.

Nell'ambito della predisposizione genetica è stata riscontrata nell'AP l'associazione dell'antigene HLA B27 con interessamento assiale e del B16 e i suoi split B38 e B39 (in linkage disequilibrium con il MICA-A9) con quello periferico. L'HLA DR4 si associa con la forma forma simil-reumatoide. Per la psoriasi è stata dimostrata l'associazione con gli antigeni HLA B13, B16 (split B38 e B39), B17 e Cw6. In particolare l'HLA Cw6 (sottotipo Cw0602) è associato con la psoriasi di tipo I caratterizzata da un esordio precoce (< 40 anni).

Anatomia patologica

Nell'AP i bersagli principali delle alterazioni istopatologiche sono rappresentati dalle entesi, dalla membrana sinoviale, che possono essere considerate come un singolo complesso funzionale, e dalla cute.

Il coinvolgimento entesitico a livello assiale (rachide e/o articolazioni sacroiliache) e periferico, non differisce da quello della spondilite anchilosante. L'entesite è caratterizzata da un infiltrato cellulare mononucleato, con una demineralizzazione ossea distrettuale e aspetti erosivi, seguita da fibrosi, con metaplasia cartilaginea e proliferazione ossea, responsabile della formazione dei sindesmofiti non margi-

nali, della fusione delle articolazioni sacroiliache e di entesopatie calcifiche.

A livello delle articolazioni diartrodali, l'interessamento della membrana sinoviale in corso di AP è simile a quello dell'artrite reumatoide, da cui si differenzia per una maggiore vascolarizzazione e fibrosi e dalla presenza di manifestazioni erosive accanto a un'intensa reazione riparativa ossea. Si distinguono tre stadi: 1) stadio iniziale caratterizzato da fenomeni di angiogenesi; 2) stadio intermedio con una sinovite caratterizzata da infiltrati perivasali linfomonocitari, con depositi di IgG e IgA, e una fibrosi progressivamente ingravescente; 3) stadio finale con neoformazione di tessuto connettivo fibroso associato ad alterazioni distruttive dei capi articolari. La cute psoriasica è caratterizzata da una notevole attività riproduttiva dello strato basale o germinativo, cui si deve il notevole accumulo di squame a tipo paracheratosico.

I linfociti T CD8+ predominano nell'epidermide, nel liquido sinoviale e nelle entesi mentre i linfociti T CD4+ sono abbondanti nel derma e nella membrana sinoviale.

Quadro clinico

L'AP, attualmente sempre più considerata come "malattia psoriasica", è caratterizzata da un poliformismo clinico che rende difficile la descrizione della storia naturale della malattia. Le differenti manifestazioni dell'AP comprendono: 1) la psoriasi; 2) l'artrite periferica; 3) la spondilite; 4) la dattilite; 5) l'entesite.

La psoriasi può interessare sia la cute che le unghie. A livello cutaneo si evidenziano lesioni eritemato-squamose principalmente a livello del cuoio capelluto, delle superfici estensorie degli arti (ginocchi e gomiti), della regione interglutea, ombelicale e sternale. Le squame possono facilmente distaccarsi (segno della goccia di cera), evidenziando un'emorragia puntiforme (segno di Auspitz).

La forma più frequente è caratterizzata da lesioni a placche (psoriasi vulgaris) (**Figura**



Figura 7.5 – Psoriasi vulgaris: lesioni a placche.

7.5). Altre forme comprendono la psoriasi guttata (lesioni puntiformi), la psoriasi pustulosa (sistemica o limitata alle mani e ai piedi: palmo-plantare), la forma eritrodermica esfoliativa o la psoriasi invertita (interessamento delle superfici flessorie).

Un'altra caratteristica tipica, ma non esclusiva della psoriasi, è il fenomeno di Koebner (o isomorfismo reattivo), che consiste nella comparsa di placche psoriasiche in sedi sottoposte a stress meccanici.

Spesso si associa un'onicopatia (nell'80% dei pazienti con AP a fronte del 20% dei pazienti con psoriasi senza artrite) con alterazioni del letto e della matrice ungueale. L'unghia appare ispessita, con ipercheratosi subungueale, onicolisi, leuconichia e piccole depressioni che ricordano il ditale da cucito (pitting).

In rapporto al differente coinvolgimento articolare, Moll e Wright hanno distinto cinque varianti cliniche dell'AP:

- impegno predominante delle articolazioni interfalangee distali (5-10%), in genere oligoarticolare, associata a onicopatia e più frequente nei maschi (**Figura 7.6**);
- artrite mutilans (1-2%) con acroosteolisi delle falangi distali responsabile dell'aspetto delle dita a cannocchiale (**Figura 7.7**);
- poliartrite simmetrica simil-reumatoide (15-20%) da cui si differenzia per il minor numero di articolazioni colpite, per il più frequente coinvolgimento delle articolazioni interfalangee distali e del rachide e per la minore evolutività (**Figura 7.8**);



Figura 7.6 – AP con impegno predominante delle articolazioni interfalangee distali.



Figura 7.7 – Artrite mutilans.



Figura 7.8 – Poliartrite simmetrica simil-reumatoide.

- oligoartrite asimmetrica (60-70%) che colpisce fino a 4 articolazioni (in genere metacarpofalangee, interfalangee, ginoc-



Figura 7.9 – Oligoartrite asimmetrica.

chia, caviglie) (**Figura 7.9**). Caratteristica è la dattilite (dito a salsicciotto) definita da una tumefazione uniforme di un dito dovuta a sinovite, tenosinovite e entesite con edema dei tessuti molli, che si riscontra nel 16-48% dei casi di AP;

- impegno spondilitico predominante (5-10%) che si differenzia da quello della spondilite anchilosante per il coinvolgimento del rachide meno esteso, per la sacroileite monolaterale e la morfologia dei sindesmofiti non-marginali (grossolani, asimmetrici).

Questa suddivisione clinica sembra più utile all'esordio della malattia mentre nelle forme di lunga durata possono verificarsi sovrapposizioni fra i vari quadri clinici che tendono ad essere prevalentemente poliarticolari. Infine, nell'ambito del quadro clinico, bisogna sottolineare che l'entesite è una caratteristica dell'AP, potendo interessare sia i distretti assiali che periferici (p.es. il tendine di Achille, la fascia plantare).

Le manifestazioni extraarticolari a carattere viscerale sono rare ad eccezione nella forma simil-reumatoide. A livello oculare il quadro più frequente è la congiuntivite.

Diagnosi

La diagnosi di AP si basa sul riscontro delle differenti manifestazioni cliniche (artrite

e/o spondilite e/o entesite e/o dattilite), fra loro variamente combinate, in presenza di psoriasi cutanea e/o ungueale in fase attiva o in fase di remissione clinica o di familiarità psoriasica (AP sine psoriasi).

Il laboratorio, poco specifico, può evidenziare un aumento degli indici di flogosi (nel 20% dei casi VES e proteina-C-reattiva sono normali), anemia con iposideremia, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, iperuricemia (in rapporto all'elevato turn-over cellulare cutaneo). Il fattore reumatoide e gli anticorpi anti-peptidi citrullinati ciclici sono generalmente assenti (bassa prevalenza e basso titolo). Gli anticorpi antinucleo sono a volte presenti ma è un reperto aspecifico. L'esame del liquido sinoviale, spesso in quantità abbondanti, evidenzia alterazioni a carattere infiammatorio senza presenza di microcristalli, che consentono la diagnosi differenziale rispetto alle artropatie meccaniche/ degenerative e alle artriti microcristalline.

A livello radiografico è caratteristica la presenza di alterazioni distruttive (erosioni articolari o a livello delle entesi, acro-osteolisi) e proliferative (periostite fioccosa in particolare delle ossa corte, del bacino e del rachide, anchilosi, speroni ossei, sindesmofiti). A livello periferico è possibile riscontrare il tipico aspetto del pencil in cup (penna nel calamaio) o fish tail (coda di pesce), dove la testa delle falange è appuntita mentre la base della falange adiacente si espande a coppa (Figura 7.10). A livello assiale le alterazioni possono essere distinte da quelle della spondilite anchilosante per la presenza di una sacroileite asimmetrica, sindesmofiti non marginali (asimmetrici e grossolani), minor interessamento delle articolazioni zigo-apofisarie, iperostosi lanuginosa della superficie anteriore dei corpi vertebrali e interessamento cervicale severo con erosioni del dente dell'epistropheo e possibili sublussazioni (il tratto dorso lombare è relativamente risparmiato). Nelle forme di AP associate all'HLA-B27 il quadro può risultare indistinguibile da quello della



Figura 7.10 – Aspetto del pencil in cup (penna nel calamaio) o fish tail (coda di pesce): la testa delle falange è appuntita mentre la base della falange adiacente si espande a coppa.

spondilite anchilosante. L'ultrasonografia e la risonanza magnetica rappresentano un'utile integrazione delle tecniche di imaging radiografiche.

Nell'AP, dopo i criteri di Moll & Wright sono stati elaborati numerosi criteri di classificazione fino ai più recenti criteri CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) (Tabella 7.9) che, sebbene non possano essere considerati diagnostici, per la loro alta specificità e facilità di impiego trovano un'utile applicazione nel contesto della ricerca clinica.

Cenni di terapia

Nel trattamento dell'AP è importante considerare le differenti espressioni del coinvolgimento articolare (artrite periferica,

Tabella 7.9 – Criteri CASPAR (CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis).

Infiammazione articolare, rachidea o enteseale		
con un punteggio ≥ 3 in presenza delle seguenti cinque condizioni (1 punto per ognuna ad eccezione della "psoriasi presente" che vale 2)		
1. Psoriasi (una di a, b, c)	(a) presente	psoriasi cutanea o del capillizio al momento dell'osservazione da parte di un reumatologo o un dermatologo
	(b) anamnesi personale	storia di psoriasi riferita da: paziente, medico di famiglia, dermatologo, reumatologo o altro personale sanitario qualificato
	(c) anamnesi familiare	storia di psoriasi riferita dal paziente nei parenti di primo e secondo grado
2. Tipica distrofia ungueale psoriasica		onicolisi, pitting e ipcheratosi presenti all'esame obiettivo
3. Fattore reumatoide negativo		con ogni metodo escluso il latex, preferibilmente con ELISA o nefelometria, secondo il range di normalità del laboratorio locale
4. Dattilite (una di a, b)	(a) presente	tumefazione di un intero dito
	(b) anamnestica	definita da un reumatologo
5. Evidenza Rx di apposizione ossea iuxta-articolare		ossificazione mal definita ai margini articolari (escludendo gli osteofiti) sulle radiografie delle mani e piedi

spondilite, dattilite, entesite) e cutaneo. L'ap-proccio terapeutico, che deve tener conto del grado di attività di malattia (lieve, moderata, severa), è farmacologico, riabilitativo ed eventualmente chirurgico per la correzione delle deformità.

Il trattamento farmacologico delle manifestazioni articolari dell'AP si basa sull'impiego di antiinfiammatori non steroidei, cortisonici (per via sistemica o infiltrativa) e disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

Nel trattamento del coinvolgimento periferico, i dati derivanti dalla medicina basata sull'evidenza indicano che il methotrexate, la leflunomide, la ciclosporina e la sulfasalazina sono i DMARDs che hanno le prove più convincenti di efficacia associata a buona tollerabilità, anche nel lungo termine, sulla componente articolare e in parte su quella cutanea. Al contrario non ci sono prove certe di efficacia dei DMARDs sul coinvolgimento assiale, sulla dattilite e sull'entesite.

Tuttavia negli ultimi anni la terapia dell'AP ha subito profondi cambiamenti con l'avvento dei farmaci biologici diretti contro

il tumor necrosis factor (TNF) alfa, e l'asse IL17/23 che rappresentano bersagli cruciali nella patogenesi di questa malattia. Studi clinici hanno dimostrato la possibilità di ottenere benefici rilevanti sulle manifestazioni articolari e cutanee dell'AP con farmaci anti-TNF alfa, come adalimumab, certolizumab, etanercept, infliximab e golimumab.

Letture consigliate

- Catanoso M, Pipitone N, Salvarani C. Epidemiology of psoriatic arthritis. *Reumatismo*, 2012; 64: 66-70.
- Cauli A, Mathieu A. Psoriatic arthritis: genetics and pathogenesis. *Reumatismo*, 2012; 64: 71-8.
- Gladman DD, Rahman P. Psoriatic arthritis. In Kelley's Textbook of Rheumatology W.N., Ruddy S., Harris E.D., Sledge C.B. (Eds.): 6th edition, Philadelphia - London - New York, St Louis, Sydney, Toronto - W.B. Saunders Co. 2001, 1071-9.
- Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:i14-7.
- Helliwell PS, Wright V. Psoriatic arthritis: clinical features. In Klippel J.H., Dieppe P.A. (Eds.): *Rheumatology*. Second edition, London - Philadelphia

In breve

- La prevalenza dell'AP nella popolazione generale è dello 0,3-1%, senza differenze fra i due sessi. Nella maggioranza dei casi (85%) la psoriasi precede l'artrite, nel 5-10% dei casi l'esordio è contemporaneo e nel 5-10% dei casi l'artrite precede la psoriasi.

L'etiopatogenesi della psoriasi e dell'AP riconosce l'intervento di un agente eziologico sconosciuto (forse agenti microbici) su un substrato geneticamente predisposto, con l'intervento di fattori scatenanti (traumi fisici o psichici, farmaci o infezioni), e successiva attivazione di una risposta immunitaria.

Le differenti manifestazioni cliniche dell'AP comprendono: 1) la psoriasi; 2) l'artrite periferica; 3) la spondilite; 4) la dattilite; 5) l'entesite. La diagnosi di AP si basa sul riscontro delle differenti manifestazioni cliniche (artrite e/o spondilite e/o entesite e/o dattilite), fra loro variamente combinate, in presenza di psoriasi cutanea e/o ungueale in fase attiva o in fase di remissione clinica o di familiarità psoriasica (AP sine psoriasi).

Nel trattamento dell'AP è importante considerare le differenti espressioni del coinvolgimento articolare (artrite periferica, spondilite, dattilite, entesite) e cutaneo. L'approccio terapeutico, che deve tener conto del grado di attività di malattia (lieve, moderata, severa), è farmacologico, riabilitativo ed eventualmente chirurgico per la correzione delle deformità.

the treatment of psoriatic arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29 (suppl.66): S28-S41.

Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665-73.

Spadaro A, Lubrano E. Psoriatic arthritis: imaging techniques. *Reumatismo* 2012; 5;64:99-106.

Resnick D, Niwayama G. Psoriatic arthritis. In: Resnick D, Niwayama G, editors. *Diagnosis of bone and joint disorders*, 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1988, vol.2: 1171-98.

Test di autovalutazione

1. Qual è la prevalenza dell'AP nella popolazione generale?
 - a. 0.1%
 - b. 0,3-1%
 - c. 5%
 - d. 10%
2. Quali fattori sono stati ipotizzati nell'ambito dei meccanismi fisiopatologici responsabili dell'insorgenza dell'AP?
 - a. fattori genetici predisponenti
 - b. fattori scatenanti ambientali
 - c. fattori immunitari
 - d. tutte le precedenti
3. Quali di queste condizioni non è tipica dell'AP?
 - a. dattilite
 - b. pencil in cup
 - c. pericardite
 - d. entesite achillea

- St. Louis - Sidney - Tokyo- Mosby. Section 1988;6.21.1-8.

Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68: 1387-94.

Salvarani C, Pipitone N, Marchesoni A et al. Recommendations for the use of biologic therapy in

7.10 Artriti enteropatiche

Roberta Priori, Antonina Minniti, Guido Valesini

Definizione

Le artriti enteropatiche, il cui concetto fu per la prima volta introdotto nel 1976 da Wright e Moll, comprendono le artropatie associate a malattie infiammatorie croniche intestinali (*inflammatory bowel diseases*-IBD), in particolare la malattia di Crohn (MC) e la rettocolite ulcerosa (RCU), ed altre forme quali la sindrome da bypass intestinale e l'artropatia associata a celiachia.

Secondo una proposta classificativa del 1998, le artriti associate ad IBD possono essere distinte in tre sottogruppi: il **tipo I**, un'artrite pauciarticolare (meno di 5 articolazioni coinvolte) principalmente a carico delle grandi articolazioni delle estremità inferiori; il **tipo II**, un'artrite simmetrica poliarticolare (5 o più articolazioni coinvolte); il **tipo III**, una franca spondiloartrite (SpA) talora con artrite periferica. Considerando il decorso clinico e la loro relazione con le IBD, l'artrite di tipo I è una forma acuta e autolimitantesi, che può precedere la diagnosi della malattia intestinale e la cui attività va generalmente in parallelo con quest'ultima, mentre il tipo II è una forma di più lunga durata, talvolta cronica, con decorso indipendente dall'attività dell'IBD. In entrambi i casi, l'artrite tende ad essere non erosiva e non deformante.

All'artropatia di tipo I si associano l'HLA-B35, B27 e DRB1*0103, mentre al tipo II si associa l'HLA-B44. Queste associazioni si riscontrano sia nei pazienti con RCU che con MC, e non sono presenti in pazienti affetti da IBD senza coinvolgimento articolare. Ciò suggerisce che i geni della regione HLA ab-

biano un importante ruolo nell'influenzare il decorso clinico dell'artropatia nelle IBD, sebbene non nel determinare una suscettibilità alle IBD stesse.

In corso di IBD possono presentarsi anche ulteriori manifestazioni reumatologiche, tra cui entesiti, dattilite e artralgie in assenza di artriti franche.

Epidemiologia

L'impegno articolare è la più frequente manifestazione extra-intestinale nei pazienti affetti da IBD, attestandosi tra il 17 e il 39%.

La prevalenza dell'artrite periferica obiettata da un reumatologo è risultata essere decisamente bassa (0,8%), ma se si accetta come criterio per la diagnosi l'anamnesi così come riferita dal paziente, tale prevalenza aumenta in maniera significativa. Questa discrepanza potrebbe riflettere il carattere spesso transitorio dell'artrite periferica in corso di IBD oppure la risposta dell'artrite ad una terapia steroidea, solitamente prescritta in caso di *flare* delle IBD.

Il coinvolgimento assiale, la cui prevalenza è del 5-25%, può presentarsi come una sacroileite frequentemente asintomatica, un *inflammatory back pain* (IBP) o una spondilite anchilosante (SA) classica. L'IBP, la cui diagnosi è prettamente clinica e richiede la soddisfazione di almeno 4 dei 5 criteri classificativi sviluppati dall'Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) (Tabella 7.10), deve essere posto in diagnosi differenziale con la fibromialgia, patologia

Tabella 7.10 – Criteri classificativi per l'Inflammatory back pain, ASAS 2009.

Parametro	Criterio
1	Età d'esordio < 40 anni
2	Esordio insidioso
3	Miglioramento con l'esercizio
4	Nessun miglioramento con il riposo
5	Dolore notturno

che si manifesta nel 10-30% dei pazienti affetti da IBD.

Stando ad un'analisi dei dati riportati in differenti lavori, la sacroileite si presenta nel 2-45,7% dei pazienti, la SA nell'1-16% e l'artrite periferica nel 2,8-31%. La prevalenza di entesiti nei pazienti affetti da IBD riportata in letteratura è del 6-50%.

Etiopatogenesi

La patogenesi delle artropatie enteropatiche non è stata completamente chiarita. Sono state proposte due teorie per spiegare la connessione tra la flogosi intestinale, caratteristica delle IBD, e la flogosi sinoviale delle artriti enteropatiche.

Secondo la prima teoria, i linfociti attivati a livello intestinale vanno incontro ad un ricircolo ed ad una successiva aberrante localizzazione in altre sedi, per es. il fegato, l'occhio, il tessuto sinoviale. Tale traffico è guidato da diverse molecole di adesione, ed è stato dimostrato in vitro che i linfociti intestinali sono in grado di legarsi alla sinoviale grazie alla *vascular adhesion protein-1* (VAP-1). L'ipotesi trova conferma nella presenza di medesimi cloni linfocitari sia a livello intestinale che plasmatico, ma soprattutto sinoviale. Accanto ai linfociti T, anche i macrofagi intestinali esprimendo il recettore scavenger CD163 sembrerebbero migrare verso la sinoviale, partecipando anch'essi alla flogosi articolare.

La seconda teoria vede come attori centrali i microrganismi intestinali: il modello murino transgenico per l'HLA-B27 sviluppa spontaneamente una condizione sovrapponibile alla SpA, ma ne resta esente se mantenuto *germ-free* a livello intestinale. È ragionevole ipotizzare che i batteri intestinali possano dare il via all'attivazione della risposta immunologica a livello enterico, che tenderebbe in un secondo momento ad una localizzazione extra-intestinale, in particolar modo articolare. Una metanalisi di trials tesi a valutare l'efficacia dell'antibiototerapia nell'indurre una remissione dell'IBD in fase attiva suggerirebbe un possibile management dell'IBD con antibiotici mirati ai microrganismi patogeni, risparmiando i batteri commensali. L'omeostasi del sistema immunitario intestinale, infatti, sembrerebbe dipendere dall'equilibrio del cosiddetto *microbioma*, l'insieme delle diverse specie microbiche all'interno dell'ambiente intestinale.

La predisposizione genetica gioca un ruolo parziale nella patogenesi delle artriti enteropatiche: l'associazione con l'HLA-B27 è molto meno stringente per l'impegno assiale in corso di IBD, infatti solo il 25-75% dei pazienti con MC e SA presentano questo HLA.

Le basi genetiche sembrerebbero essere tuttavia più ampie; il gene NOD2/CARD15, localizzato sul cromosoma 16q12, codifica per un recettore intracellulare per lipopolisaccaridi batterici presente nel citosol di monociti, macrofagi, cellule epiteliali, granulociti e cellule dendritiche. Il legame del recettore con il rispettivo antigene determina l'attivazione del fattore nucleare NF-κB, che ha un ruolo centrale nella flogosi. Tre varianti alleliche di questo gene (Arg702Trp, Gly908Arg e 1007fsinsC) si riscontrano con una frequenza più elevata nei pazienti affetti da MC, e potrebbero determinare un'alterata risposta a componenti batterici, favorendone una prolungata persistenza a livello intracellulare e/o una alterata elimina-

zione. Questi polimorfismi predispongono al coinvolgimento sacroileitico nei pazienti con MC e sono altresì di frequente riscontro nei pazienti con SpA e flogosi intestinale subclinica, rafforzando le già numerose evidenze di un nesso patogenetico tra infezioni batteriche persistenti, IBD e SpA.

Una variante del gene ATG16L1 (2q37), espresso nelle cellule epiteliali intestinali, è stata implicata nell'indurre una suscettibilità per le IBD. Le cellule dendritiche di pazienti affetti da MC con le varianti NOD2 o ATG16L1 mostrano un deficit d'induzione dell'*autofagia*, meccanismo per il controllo dei batteri intracellulari, suggerendo come NOD2 influenzi la degradazione dei batteri e la presentazione dell'antigene attraverso gli MHC di classe II, e che ATG16L1 e NOD2 siano connessi da un pathway funzionale.

Dati recenti suggeriscono un ruolo patogenetico anche della pathway dei linfociti Th17: è stata dimostrata un'iperproduzione di IL-23, citochina regolatrice dei Th17, a livello delle mucose intestinali sia di pazienti con MC che con SA. Attraverso il signalling citochinico mediato dall'IL-23R, si ha la fosforilazione e attivazione di STAT3 che, traslocando nel nucleo, agisce da fattore di trascrizione, influenzando la differenziazione/attivazione dei linfociti Th17. È stata inoltre osservata un'associazione del gene codificante per STAT3 sia con il MC che con l'SA.

Diagnosi

La diagnosi di artrite enteropatica è prettamente clinica, e si basa sul riscontro di un'artrite periferica o di impegno assiale in pazienti con IBD. L'elevazione dei marcatori della fase acuta, come VES e PCR, può dipendere dall'IBD stessa e non consente quindi di avvalorare un sospetto di artrite acuta.

La ricerca dell'HLA-B27 non ha una valenza diagnostica, ma potrebbe evidenziare quei pazienti con IBD a maggior rischio di interessamento assiale.

L'imaging si rende utile nella diagnosi di un coinvolgimento assiale più che periferico. Alle indagini radiologiche è possibile osservare un quadro del tutto simile a quello di una SA classica, con netta prevalenza di fenomeni proliferativi, come sindesmofitosi, fusione vertebrale e anchilosi delle articolazioni sacroiliache, rispetto ai fenomeni distruttivi erosivi, ben più rari. Tra le indagini radiologiche, la RMN è sicuramente la metodica migliore nell'evidenziare più precocemente una flogosi assiale.

Cenni di terapia

La gestione del paziente con IBD ed artropatia richiede una fattiva collaborazione tra gastroenterologo e reumatologo. L'artropatia di tipo I, come detto in precedenza, può regredire con il controllo della patologia intestinale, attraverso l'uso di steroidi, DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs) e/o anti TNF α .

Tra i DMARDs, la sulfasalazina è ritenuta il farmaco di prima scelta per le artropatie enteropatiche, sebbene permangano dubbi sulla sua efficacia sulle forme ad impegno assiale. Il methotrexate potrebbe essere utile non solamente nel trattamento della IBD ma anche dell'artropatia associata. L'azatioprina e l'idrossiclorochina, invece, non sono efficaci nel trattamento delle artriti enteropatiche, ma possono essere impiegate per la terapia delle entesiti e dattilite in corso di IBD.

Le artropatie di tipo II e III hanno un decorso indipendente da quello dell'IBD, pertanto possono richiedere una terapia apposita. Le terapie convenzionali per l'artrite periferica includono gli analgesici e gli steroidi. L'utilizzo dei FANS e COXIB è da escludere nel caso delle artriti enteropatiche per il rischio di riacutizzazione delle IBD sottostanti.

Nei pazienti steroide-dipendenti oppure refrattari alle consuete terapie, è possibile utilizzare farmaci biologici anti-TNF α . Tra

questi ultimi, i maggiori risultati sono stati ottenuti con l'Infliximab e l'Adalimumab. L'Etanercept non ha mostrato alcuna efficacia, ed è stata descritta l'insorgenza di casi di IBD in pazienti pediatrici affetti da Artrite Reumatoide Giovanile in trattamento con tale farmaco. Tuttavia, circa il 20-30% dei pazienti non risponde alla terapia con anti-TNF α e più del 40% sviluppa secondariamente una refrattarietà alla terapia stessa, suggerendo la necessità di ulteriori studi e trial al fine di perfezionare il trattamento delle artriti enteropatiche.

La Sindrome da bypass intestinale

La chirurgia bariatrica è una branca chirurgica per la cura della obesità patologica. A tale scopo, sono state messe a punto differenti tecniche chirurgiche; gli interventi definiti malassorbitivi, modificando la normale anatomia gastro-intestinale, riducono l'assorbimento del cibo ingerito e consentono dunque il calo ponderale.

Nel 1979 Dicken e Seehafer, descrissero una particolare sindrome caratterizzata da lesioni cutanee papulo-pustolose diffuse alla parte superiore del tronco e alle estremità, associate a febbre, mialgie e poliartralgie, ma anche parestesie, fenomeno di Raynaud, pericardite ed impegno epatico, in circa il 20% dei pazienti sottoposti ad intervento di *bypass intestinale* o *digiuno-ileale*, a cui diedero il nome di *bowel bypass syndrome*.

Nel 1983, Jorizzo et al., descrissero le stesse manifestazioni anche in pazienti che non erano stati sottoposti a bypass intestinale, tra cui quelli con IBD, oppure sottoposti a gastrectomia Billroth II, e proposero di espandere il nome della sindrome, per includere anche questi casi, in *Bowel Associated Dermatitis Arthritis Syndrome* (BADAS). La BADAS si caratterizza per una dermatosi neutrofila (infiltrazione cutanea da parte di neutrofili, in assenza di vasculite), accompagnata da artrite generalmente episodica,

poliarticolare, non deformante, a carattere migrante, soprattutto a carico delle articolazioni periferiche. Le indagini radiologiche non mostrano significative alterazioni a carico dei segmenti articolari interessati, e la ricerca di anticorpi antinucleari (ANA) e fattore reumatoide (FR) fornisce generalmente esito negativo. La sindrome può essere autolimitante oppure ricorrente.

Sono stati descritti casi di BADAS anche in seguito ad interventi di *diversione biliopancreatica* (DBP), che al momento è la tecnica maggiormente utilizzata, consistente in una resezione parziale dello stomaco e in un'anastomosi del moncone gastrico all'ileo; il tratto duodeno-digiunale, rimasto escluso dal passaggio del bolo alimentare e in cui si riversa il secreto biliopancreatico, si ricongiunge alla parte d'intestino in cui avviene il nuovo ciclo alimentare.

Le manifestazioni cliniche cutanee della sindrome sono però più ampie, con possibilità di comparsa di eritema nodoso, ecchimosi spontanee, orticaria, e sono state riscontrate da un punto di vista istopatologico vasculiti leucocitoclastiche con infiammazione precapillare, angioiti necrotizzanti, vasculiti nodulari, follicoliti e panniculiti settali.

La patogenesi non è stata completamente chiarita, ma si ritiene che un importante ruolo possa essere svolto da un *overgrowth* batterico in un'ansa cieca indotta dall'intervento chirurgico oppure in un tratto intestinale affetto da una patologia infiammatoria cronica. Quest'abnorme proliferazione batterica causerebbe una produzione di immunocomplessi, che innescerebbero una reazione infiammatoria mediata da neutrofili e cellule mononucleate, principalmente a livello della cute e delle membrane sinoviali. Presumibilmente anche alcuni antigeni batterici trasportati dal torrente ematico nei tessuti parteciperebbero all'induzione della flogosi.

L'approccio terapeutico proposto, tenuto conto dell'*overgrowth*, è quello di un'antibiototerapia con tetracicline e metronidazolo al fine di ridurre la flora intestinale. Tal-

volta si rende necessaria un'associazione con immunosoppressori, come corticosteroidi, azatioprina o ciclosporina, o una procedura di reversione dell'intervento che ripristini la normale anatomia intestinale.

Artropatia associata a celiachia

La malattia celiaca è una patologia da malassorbimento che si accompagna ad un gran numero di manifestazioni extra-intestinali, tra cui raramente quelle muscolo-scheletriche. La modalità di presentazione di queste ultime è quanto mai varia, con osteoporosi, osteomalacia, polimiosite, ma soprattutto sacroileite. L'osteoporosi è generalmente ricondotta ad un mancato assorbimento e quindi ad un deficit di vitamina D e calcio, ma recentemente è stata data rilevanza al processo autoimmune alla base della malattia celiaca anche in questa manifestazione della patologia. Sembrerebbe infatti, che in taluni pazienti affetti da celiachia si abbia la produzione di anticorpi neutralizzanti l'azione dell'*osteoprotegerina*, molecola sintetizzata dagli osteoblasti e da altri tipi cellulari che normalmente inibisce il riassorbimento osseo. La caratteristica dell'interessamento sacroileitico nei pazienti affetti da celiachia, invece, è la dissociazione tra quadro clinico e radiologico: anche in assenza di sintomi, possono essere riscontrate alterazioni all'imaging come sinovite, versamento, erosioni e calcificazioni dei legamenti. Non è da sottovalutare la possibilità di un coinvolgimento sacroileitico anche in soggetti con celiachia silente, per cui è raccomandabile uno screening per la malattia celiaca durante la diagnosi differenziale delle spondilopatie.

Alcuni case report e uno studio condotto su un'ampia coorte di pazienti affetti da celiachia, dimostrano che l'interessamento articolare può essere anche di tipo periferico, oligo o poliarticolare, sieronegativo e talvolta simmetrico in assenza di alterazioni radio-

grafiche. Il quadro clinico articolare risponde brillantemente alla dieta priva di glutine.

Data la natura autoimmune della malattia celiaca, questa può associarsi ad altre patologie con simile patogenesi, come il Diabete Mellito di tipo I e la tiroidite autoimmune. È stata osservata un'associazione con l'Artrite Reumatoide Giovanile, e il rischio di sviluppare questa patologia è maggiore non soltanto nei pazienti affetti da celiachia, ma anche nei loro parenti di primo grado.

Lettere consigliate

- Wright V, Moll JMH. Seronegative polyarthritis. Amsterdam: Elsevier, 1976.
- Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998;42:387-91.
- Orchard TR, Thiyagaraja S, Welsh KI, Wordsworth BP, Hill Gaston JS, Jewell DP. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000;118:274-8.
- Arvikar SL, Fisher MC. Inflammatory bowel disease associated arthropathy. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2011;4:123-31.
- Sieper J, van der Heijde D, Landewé R et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:784-8.
- Palm O, Moum B, Jahnsen J, Gran JT. Fibromyalgia and chronic widespread pain in patients with inflammatory bowel disease: a cross sectional population survey. *J Rheum*. 2001;28:590-4.
- Baeten D, Demetter P, Cuvelier CA, et al. Macrophages expressing the scavenger receptor CD163: a link between immune alterations of the gut and synovial inflammation in spondyloarthropathy. *J Pathol*. 2002;196:343-50.
- Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, Talley NJ, Moayyedi P. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:661-73.
- Fung I, Garrett JP, Shahane A, Kwan M. Do Bugs Control Our Fate? The Influence of the Microbiome on Autoimmunity. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012 Aug 11.
- Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci

- for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet* 2007; 39:596 – 604.
- Hampe J, Franke A, Rosenstiel P et al. A genome-wide association scan of non synonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet* 2007; 39:207 – 11.
- Cooney R, Baker J, Brain O et al. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. *Nat Med* 2010; 16: 90–7.
- Ciccia F, Bombardieri M, Principato A, Giardina A, Tripodo C, Porcasi R, Peralta S, Franco V, Giardina E, Craxi A, Pitzalis C, Triolo G. Overexpression of interleukin-23, but not interleukin-17, as an immunologic signature of subclinical intestinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:955–65.
- Danoy P, Pryce K, Hadler J et al. Association of variants at 1q32 and STAT3 with ankylosing spondylitis suggests genetic overlap with Crohn's disease. *PLoS Genet.* 2010 2;6:e1001195.
- Dicken CH, Seehafer JR. Bowel bypass syndrome. *Arch Dermatol* 1979;115:837-9.
- Jorizzo JL, Apisarnthanarax P, Subrt P et al. Bowel bypass syndrome without bowel bypass. Bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome. *Arch Intern Med* 1983; 143: 457-61.
- Callen JP. Neutrophilic dermatoses. *Dermatol Clin* 2002; 20: 409-19.
- Slater GH, Kerlin P, Georgiou PR, Fielding GA. Bowel-associated dermatosis arthritis syndrome after biliopancreatic diversion. *Obes Surg.* 2004;14:133-5.
- Delaney T, Clay C, Randell P. The bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome. *Australas. J. Dermatol.* 1989; 30: 23–7.
- Riches PL, McRorie E, Fraser WD, Determann C, van't Hof R, Ralston SH. Osteoporosis associated with neutralizing autoantibodies against osteoprotegerin. *N Engl J Med.* 2009 8;361:1459-65.
- Vereckei E, Mester A, Hodinka L, Temesvári P, Kiss E, Poór G. Back pain and sacroiliitis in long-standing adult celiac disease: a cross-sectional and follow-up study. *Rheumatol Int.* 2010;30:455-60.
- Efe C, Urün Y, Purnak T, Ozaslan E, Ozbalkan Z, Savas B. Silent celiac disease presenting with polyarthritis. *J Clin Rheumatol.* 2010;16:195-6.
- Lubrano E, Ciacci C, Ames PR, Mazzacca G, Oriente P, Scarpa R. The arthritis of coeliac disease: prevalence and pattern in 200 adult patients. *Br J Rheumatol.* 1996;35:1314-8.
- Alpigiani MG, Haupt R, Parodi S, Calcagno A, Poggi E, Lorini R. Coeliac disease in 108 patients with juvenile idiopathic arthritis: a 13-year follow-up study. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26:162.
- Stagi S, Giani T, Simonini G, Falcini F. Thyroid function, autoimmune thyroiditis and celiac disease in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2005; 44: 517-20.
- Neuhausen SL, Steele L, Ryan S, Mousavi M, Pinto M, Osann KE, Flodman P, Zane JJ. Co-occurrence of celiac disease and other autoimmune diseases in celiacs and their first-degree relatives. *J Autoimmun.* 2008;31:160-5.

Test di autovalutazione

- Quale delle seguenti enteropatie può associarsi allo sviluppo di artriti enteropatiche?
 - colon irritabile
 - colite amebica
 - colera
 - morbo di Crohn
 - carcinoma del colon
- Quale dei seguenti 3 tipi di artrite enteropatica ha un decorso parallelo a quello della malattia intestinale?
 - pauciarticolare
 - poliarticolare
 - spondilartritico
 - nessuno dei tre
 - tutti e tre
- Quale dei seguenti 3 tipi di artrite enteropatica è associato ad un aplotipo HLA?
 - I
 - II
 - III
 - nessuno dei tre
 - tutti e tre

PARTE

III

Gianfranco Ferraccioli

8

Artrite Reumatoide e Artrite Idiopatica giovanile

8.1 Artrite Reumatoide

Gianfranco Ferraccioli, Elisa Gremese

Nell'ambito delle malattie osteoarticolari e del tessuto connettivo, l'artrite reumatoide (AR) rappresenta la malattia più severa in termini di danno strutturale delle articolazioni, di danno osseo secondario, di complicanze extraarticolari, di comorbidità associate e di rischio di mortalità.

Definizione ed epidemiologia

È una malattia infiammatoria cronica autoimmune che colpisce elettivamente le articolazioni e l'osso sottocondrale.

L'AR colpisce lo 0.46% circa della popolazione adulta, raramente è auto-limitantesi, nella maggior parte dei casi è cronica disabling, e talora è associata a manifestazioni sistemiche. È una malattia presente a tutte le latitudini, che colpisce il sesso femminile più frequentemente del sesso maschile (rapporto 3-4/1) e la cui prevalenza aumenta con l'aumentare dell'età. L'evidenza supporta una predisposizione famigliare. La flogosi può coinvolgere i vasi, le sierose, i muscoli, il sistema nervoso centrale e periferico, l'apparato visivo, il parenchima renale, polmonare, epatico, il miocardio, l'apparato emopoietico. Il sospetto di AR va posto ogni volta che una o più articolazioni persistono tumefatte e dolenti per più di 6 settimane.

Artrite Reumatoide

Malattia infiammatoria cronica autoimmune.

L'infiammazione danneggia le strutture articolari (cartilagine, osso subcondrale, capsule, tendini, legamenti).

Tessuto effettore del danno infiammatorio ed erosivo è la membrana sinoviale.

Il tessuto sinoviale presenta: iperplasia dei sinoviociti di tipo B (fibroblasti) ed accumulo progressivo di sinoviociti di tipo A (macrofagi). Si possono così formare sino a 10 strati cellulari che rivestono ed invadono la cartilagine.

Quadro clinico

Si presenta come una infiammazione articolare ad insorgenza subdola, tale da determinare dolore, tumefazione, rigidità al movimento della o delle articolazioni al mattino al risveglio di durata > 30 minuti. Le articolazioni comunemente coinvolte in modo bilaterale e simmetrico (caratteristica tipica della malattia) sono: polsi, metacarpo-falangee (in genere 2°-3° MCF), metatarso-falangee, interfalangee prossimali (in genere 2°-3° IFP). Molto spesso quando la malattia è poliartritica, la rigidità al risveglio nel momento di iniziare il movimento perdura anche più di un'ora. Anche le grandi articolazioni possono essere bersagli e ne sono incluse le spalle, le ginocchia, le

tibio-tarsiche, i gomiti e le coxo-femorali. La infiammazione artritica peggiora nelle settimane successive e diviene francamente invalidante. Più raramente l'esordio è acuto, e rapidamente progressivo. Ancora più raramente l'artrite è monostazionaria (monoartrite). Malessere generalizzato ed astenia (stanchezza nel fare cose usuali, prima sconosciuta dal paziente) possono accompagnare la fase artritica acuta.

La storia "naturale" della malattia è sostanzialmente inquadrabile in 3 tipologie di decorso (o patterns):

1. autolimitantesi nel 10-15% dei casi in un periodo variabile da alcuni mesi ad alcuni anni, poi eventualmente recidivante. È definito monodico;
2. andamento altalenante, con lento ma progressivo danno strutturale e progressiva comparsa di deformità strutturali, e di incapacità funzionale. È definito lentamente progressivo e si osserva nel 70% dei casi;
3. andamento in rapida, costante, progressione. È definito progressivo e si osserva nel 10-15% dei pazienti.

L'AR colpisce elettivamente le articolazioni e le strutture paraarticolari, ma può dare anche manifestazioni extraarticolari, configurando dei quadri clinici diversi da paziente a paziente per quanto riguarda decorso, prognosi e severità di malattia. La diagnosi è ancora fondamentalmente clinica, nonostante l'utilità di alcuni test di laboratorio (fattore reumatoide, anticorpi anti-citrullina) ed è basata sulla cronicità della sinovite, spesso bilaterale e simmetrica.

Per una corretta classificazione dei malati di AR si usano criteri elaborati nel 1987 dall'American College of Rheumatology (Tabella 8.1).

Se un paziente presenta almeno 4 di questi criteri c'è la possibilità di una corretta classificazione di artrite reumatoide, con una sensibilità del 91,2% ed una specificità del 89,3%. I criteri 1-4 devono essere presenti da almeno 6 settimane (≥6 settimane). Occorre considerare tuttavia che si tratta di criteri classificativi e non diagnostici e che sono stati sviluppati utilizzando pazienti con malattia di lunga durata, con alcuni parametri (noduli, erosioni) che riflettono uno stato di

Tabella 8.1

Criteri	Definizione
1- RIGIDITÀ MATTUTINA (presente per almeno 6 settimane)	Rigidità mattutina articolare, persistente per almeno 1 ora prima del massimo miglioramento
2- ARTRITE DI 3 o PIÙ AREE ARTICOLARI (presente per almeno 6 settimane)	Contemporaneo interessamento artritico (tumefazione dei tessuti molli e/o versamento, non soltanto ipertrofia ossea) di 3 o più aree articolari rilevato da un medico. Le 14 aree considerate sono (destra e sinistra): IFP mani, MCF, polso, gomito, ginocchio, tibiotarsica, MTF
3- ARTRITE ALLE ARTICOLAZIONI delle MANI (presente per almeno 6 settimane)	Almeno una delle aree articolari interessate deve essere rappresentata da polso, MCF o IFP
4- ARTRITE SIMMETRICA (presente per almeno 6 settimane)	Interessamento contemporaneo delle stesse aree articolari di entrambe i lati del corpo. (Un coinvolgimento bilaterale con simmetria non assoluta è ammesso per IFP, MCF, MTF)
5- NODULI REUMATOIDI	Noduli sottocutanei a livello di prominenze ossee, superfici estensorie o in regioni iuxta-articolari, osservati da un medico
6- FATTORE REUMATOIDE SIERICO	Presenza di fattore reumatoide, con qualsiasi metodica che rilevi tale positività in <5% di soggetti normali di controllo
7- SEGNI RADIOGRAFICI	Segni radiografici tipici di artrite reumatoide con erosioni o sicura osteoporosi localizzata o più marcata vicino alle articolazioni interessate

malattia avanzata e non si prestano ad una diagnosi precoce.

Attualmente è accettato che per porre il sospetto di artrite reumatoide ed inviare il paziente al Reumatologo è sufficiente la presenza di:

- 3 o più articolazioni tumefatte
- dolorabilità di metacarpofalangee e/o di metatarsofalangee alla pressione latero-laterale complessiva ("squeeze test", Figura 8.1).
- rigidità mattutina di almeno 30 minuti.

Per non rincorrere il decorso della malattia sono stati recentemente individuati dei criteri che permettano l'identificazione precoce della malattia, e l'inizio della terapia più adatta, ovvero se possibile entro 3 mesi dall'esordio dei sintomi, il periodo più favorevole per bloccare l'evoluzione. Nel 2010 un Committee EULAR /ACR ha formulato nuovi criteri classificativi con l'intento dichiarato di "facilitare lo studio di persone con una malattia precoce". Questi criteri dunque non sono per una diagnosi precoce, anche se è ovvio che molto influenzeranno l'approccio diagnostico:

Articolazioni tumefatte (0-5)	score
1 articolazione grande	0
2-10 articolazioni grandi	1
1-3 piccole art. (grandi non contate)	2
4-10 piccole art. (grandi non contate)	3
>10 art. almeno 1 grande	5
Sierologia	(0-3)
Negativo FR e ACPA	0
Basso positivo FR o ACPA	2
Alto positivo FR o ACPA	3
Durata sintomi	(0-1)
< 6 settimane	0
> 6 settimane	1
Proteine di fase acuta	(0-1)
VES o PCR normale	0
VES o PCR anormali	1

Se viene raggiunto uno score > 0 uguale a 6 l'AR viene classificata (e la diagnosi pure) come presente.



Figura 8.1 - Squeeze-test: compressione latero-laterale delle metatarsofalangee. Evocare dolore significa sospetto fondato di artrite delle metatarso-falangee.

Modalità di esordio

L'artrite reumatoide si può manifestare in diversi modi e con diversi pattern di coinvolgimento articolare. L'esordio può essere acuto, manifestandosi in pochi giorni, subdolo o intermedio. Nella maggioranza dei casi (55-70%), la malattia si manifesta in maniera graduale ed insidiosa, con artralgie accompagnate o meno da rigidità mattutina prolungata, cui segue nel giro di settimane o mesi la comparsa di segni di flogosi articolare. In alcuni pazienti l'impegno articolare può essere preceduto o accompagnato da sintomi sistemici aspecifici quali astenia, febbre o febricola, calo ponderale, mialgie diffuse.

Nel 10-15% dei casi l'esordio è acuto e improvviso, con sviluppo in pochi giorni di artrite franca. Il 15-20% dei pazienti presenta un esordio subacuto, nel giro di alcune settimane, spesso associato a sintomi sistemici.

Il pattern più tipico di presentazione dell'artrite reumatoide è quello che coinvolge più articolazioni contemporaneamente con distribuzione simmetrica (poliartrite simmetrica) ed andamento centripeto, a partire in genere dalle piccole articolazioni di mani e piedi per poi interessare successivamente le articolazioni più prossimali.

Inoltre l'artrite ha carattere aggiuntivo, ovvero tende ad interessare nuove articolazioni senza risoluzione del processo infiam-

matorio in quelle precedentemente coinvolte, caratteristica che differenzia l'AR dal reumatismo articolare acuto dove l'artrite ha carattere sostitutivo. A volte l'esordio può essere mono o oligoarticolare.

Meno comunemente l'artrite reumatoide si può manifestare con un esordio simile alla polimialgia reumatica o con un esordio palindromico (artrite che va e viene).

Nell'esordio simil-polimialgico il quadro iniziale è dominato da sintomi quali dolore e rigidità ai cingoli scapolare e pelvico. La comparsa di franca artrite può essere contemporanea o successiva. Questa forma colpisce più frequentemente pazienti oltre i 60 anni di età.

L'esordio palindromico è caratterizzato da episodi di mono-oligoartrite che durano 2-3 giorni e si risolvono senza reliquati. Le sedi più colpite sono mani, polsi, ginocchia e spalle. Il periodo intercritico decorre asintomatico ed è variabile tra un episodio e l'altro. Circa il 20-40% dei pazienti con reumatismo palindromico può evolvere in artrite reumatoide.

Obiettività muscolo-scheletriche

Sono le principali manifestazioni di malattia. Le articolazioni colpite sono quelle diartrodiali, ovvero dotate di membrana sinoviale. Come già detto il coinvolgimento caratteristico è poliarticolare, bilaterale, simmetrico, aggiuntivo e ad andamento centripeto.

Nella quasi totalità dei casi sono interessate le articolazioni delle mani, interfalangee prossimali (IFP) e metacarpofalangee (MCF) e i polsi, seguite come frequenza dalle metatarsofalangee (MTF) e IFP dei piedi, ginocchia, caviglie.

Il sintomo predominante è il dolore con caratteristiche infiammatorie (presente durante la notte ed al risveglio, oltre che aumentato dal movimento e dal carico), associato a rigidità articolare più pronunciata al mattino o dopo inattività prolungata, della durata superiore ad un'ora. I pazienti lamentano inoltre spesso debolezza e facile faticabilità, do-

vute inizialmente alla presenza della flogosi articolare e in una fase successiva all'ipotrofia muscolare secondaria all'inattività. Tipica la atrofia dei muscoli interossei della mano. La tumefazione articolare è inizialmente espressione di versamento articolare poi di ipertrofia sinoviale ed è potenzialmente reversibile. Se non trattata o resistente alle terapie la tumefazione può divenire persistente (panno sinoviale cronico) o essere espressione della deformità articolare. La sinovite, il versamento articolare e la contrattura muscolare antalgica determinano fin dall'inizio una limitazione funzionale dei distretti interessati. Nel decorso della malattia tale limitazione può divenire permanente in seguito all'instaurarsi delle deformità articolari e dell'anchilosì ossea.

Mani. In fase precoce è tipico l'interessamento simmetrico delle articolazioni metacarpofalangee (MCF), in particolare la seconda e la terza e delle interfalangee prossimali (IFP), con tumefazione fusiforme a questo livello. Generalmente le articolazioni interfalangee distali (IFD) vengono risparmiate, anche se un loro coinvolgimento si può rilevare in circa il 5-10% dei pazienti e va distinto dall'osteoartrosi. In seguito al persistere della flogosi articolare ed al progredire della malattia si possono instaurare deformità articolari permanenti.

Una fra le più precoci e caratteristiche è la deviazione ulnare delle dita, detta a "colpo di vento", che si realizza dal momento che la tumefazione a livello dorsale delle MCF determina la lussazione volare delle falangi prossimali sulle ossa metacarpali con stiramento e scivolamento laterale dei tendini estensori delle dita.

In fasi più avanzate si evidenziano deformità ancora più tipiche della malattia a livello delle dita che assumono particolari denominazioni:

1. le dita a "collo di cigno", in cui si ha iperestensione delle IFP e flessione delle IFD;
2. le dita ad asola o "en boutonnière" con flessione delle IFP e iperestensione di IFD;

3. il pollice "a zeta" caratterizzato da flessione della prima MCF ed iperestensione di IF.

La mano "a gobba di dromedario" si determina per la sublussazione volare delle ossa metacarpi su quelle del carpo, che associata alla sublussazione volare delle falangi prossimali sui metacarpi configura la mano a "gobba di cammello".

Le ossa del carpo sono spesso interessate con sviluppo precoce di anchilosi.

Polso. A livello del polso si può osservare la sublussazione dorsale dell'estremità distale dell'ulna; questa condizione può esitare in rottura del tendine e la mano assume un aspetto "benedicente". Il segno del "tasto del pianoforte" è la riduzione manuale temporanea della sublussazione distale dell'ulna. La tumefazione volare del polso può determinare i sintomi della sindrome del tunnel carpale.

Gomiti. L'impegno del gomito si evidenzia con tumefazione delle fossette paraolecraniche e limitazione dolorosa dell'estensione articolare. In fase avanzata si evidenzia anchilosi in flessione.

Spalle. Le articolazioni delle spalle si presentano spesso dolorabili alla mobilizzazione attiva e passiva, mentre il riscontro di tumefazione è più frequente in genere nel soggetto anziano. La presenza di versamento articolare si rileva anteriormente al di sotto dell'acromion. Nelle fasi evolute di malattia si può verificare rottura del tendine del capo lungo del bicipite, lassità della cuffia dei rotatori, fino a rottura della cuffia stessa.

Anche. L'interessamento dell'anca non è frequente, soprattutto all'esordio della malattia, ma quando compare è particolarmente severo, potendo evolvere in anchilosi nel giro di pochi anni. Si manifesta in maniera subdola, con dolore all'inguine irradiato al ginocchio o dolore alla natica e con range di movimento inizialmente conservato. Solo successivamente avviene la compromissione dei movimenti di intra ed extrarotazione e di adduzione. Va posta diagnosi differenziale con la coxartrosi e con l'osteonecrosi della testa femorale.

Ginocchio. A differenza dell'anca, il coinvolgimento del ginocchio è frequente anche nelle fasi precoci ed è in genere facilmente rilevabile. La manovra del ballottamento rotuleo consente di individuare la presenza di versamento articolare e la palpazione a livello dei recessi sottoquadricipitali può far rilevare la presenza di panno sinoviale.

L'aumento della pressione endoarticolare dovuta alla presenza del liquido e all'ipertrofia della membrana sinoviale può portare alla formazione di cisti sinoviali a livello del cavo popliteo (cisti di Baker). Si può instaurare un meccanismo a valvola unidirezionale che porta ad un progressivo aumento di volume della cisti, favorito ulteriormente dai movimenti di flesso-estensione del ginocchio. Le cisti di Baker possono diventare tanto voluminose da limitare la funzionalità del ginocchio o da determinare compressione sui vasi venosi con formazione di edemi da stasi; l'aumento della pressione endoarticolare può portare alla rottura della cisti nei piani fasciali dei muscoli del polpaccio simulando una tromboflebite acuta. Vanno quindi attentamente ricercate mediante esame clinico ed eventualmente confermate con l'ecografia.

La flogosi persistente o recidivante a livello del ginocchio e la conseguente tumefazione possono portare ad alterazioni dell'apparato capsulo-ligamentoso determinando compromissione della stabilità articolare. In particolare possono essere coinvolti i legamenti collaterali, con deformità in valgo (più frequente) o in varo del ginocchio, e i legamenti crociati con instabilità anteroposteriore.

Piedi. L'articolazione tibiotarsica è coinvolta raramente nelle forme lievi di AR, ma può essere severamente danneggiata nelle forme progressive. L'impegno articolare si manifesta con tumefazione perimalleolare e periachillea e con limitazione ai momenti di flessoestensione del piede. L'interessamento dei legamenti può esitare in pronazione ed eversione del piede. Più raro è l'impegno del tarso, che nelle fasi avanzate di malattia può

portare a collasso dell'arco longitudinale e piede piatto. Le articolazioni sottoastragali che controllano i movimenti di eversione ed inversione del piede ed il loro coinvolgimento rende pertanto difficoltosa al paziente la deambulazione su terreno irregolare. A livello del tendine d'Achille si possono sviluppare noduli reumatoidi e talvolta rotture spontanee del tendine.

L'interessamento delle articolazioni metatarsofalangee (MTF) è spesso precoce e può evolvere in deformità invalidanti. Le modificazioni conseguenti alla sinovite delle MTF portano ad appiattimento dell'arcata plantare, sublussazione plantare delle teste metatarsali e progressiva deformità in valgismo dell'alluce, facendo assumere al piede reumatoide la tipica conformazione "triangolare". Il coinvolgimento dei tendini flessori e dell'estensore lungo delle dita porta alla caratteristica deformità "a martello" delle dita dei piedi dovuta a iperestensione delle MTF e flessione delle IF. Un'altra causa di dolore al piede nei pazienti con AR è la sindrome del tunnel tarsale dovuta a neuropatia da compressione del n. tibiale posteriore.

Rachide cervicale. Anche se non è frequentemente coinvolta dai processi flogistici dell'AR, la colonna cervicale è un bersaglio importante in corso di AR per la severità dei possibili quadri clinici. Particolarmente temibile è la sinovite dell'articolazione atlanto-odontoidea che può portare a erosioni del dente dell'epistrofeo e a lussazione del legamento trasverso del dente. Le conseguenze possono essere una sublussazione posteriore e/o craniale con compressione midollare. I sintomi più precoci della sublussazione cervicale sono la rigidità e il dolore al collo, in genere irradiato all'occipite.

Successivamente possono comparire sintomi neurologici quali parestesie periferiche senza segni di compromissione dei nervi periferici, quadri progressivi di tetraparesi spastica, "drop attacks", disfagia, vertigini, disartria. Alcuni sintomi possono essere legati alla compressione delle arterie vertebrali.

In caso di sintomatologia a livello del rachide cervicale con radiografia convenzionale negativa, va richiesto lo studio tramite risonanza magnetica.

Raramente vi può essere interessamento delle articolazioni sinoviali interapofisarie, delle articolazioni non sinoviali intersomatiche e distruzione osteocondrale delle articolazioni disco-vertebrali.

Altre sedi. Possono essere coinvolte, molto più raramente rispetto a quelle finora descritte, anche altre articolazioni quali le temporo-mandibolari, le cricoaritenoidi, la manubriosternale, le sternoclaveari, la sinfisi pubica e la porzione diartrodiale delle articolazioni sacroiliache.

Manifestazioni para-articolari

Sono particolarmente frequenti le tenosinoviti che si manifestano con dolore ai movimenti e dolorabilità ed eventuale tumefazione lungo il decorso del tendine interessato. Le tenosinoviti possono costituire anche il primo segno di malattia e si localizzano più comunemente alla mano agli estensori delle dita, all'estensore lungo del pollice e ai flessori delle dita (quadro del "dito a scatto"); a livello del polso possono coinvolgere l'estensore e il flessore ulnare e radiale del carpo ed in altre sedi la cuffia dei rotatori, il tendine achilleo, il tibiale posteriore ed il peroneale.

A volte si riscontrano noduli reumatoidi a livello delle guaine tendinee che pur non essendo particolarmente dolorosi, possono causare difficoltà nello scivolamento del tendine all'interno della guaina.

Si possono riscontrare inoltre borsiti più spesso a livello del gomito (borsite olecranica), della spalla (sottoacromiale), dell'anca (trocanterica e dell'ileopectineale).

Manifestazioni extraarticolari

La AR è una malattia sistemica e presenta molte manifestazioni extraarticolari. Le manifestazioni extraarticolari sono molto variabili e per severità e localizzazione e

si possono riscontrare fino al 40-50% dei pazienti che presentano una malattia di lunga durata. Pazienti con manifestazioni extraarticolari hanno comunque un aumentato rischio di mortalità, in particolare per cause cardiovascolari. Fra i fattori predittivi di manifestazioni extraarticolari sono stati indicati la positività del fattore reumatoide, il sesso maschile, la presenza dei geni HLA-DR1 e DR4, il fumo di sigaretta e la disabilità precoce.

Cute. I noduli reumatoidi si sviluppano in genere a livello sottocutaneo sulle superfici estensorie o sottoposte a maggiore pressione, come gomiti e avambracci, il sacro, la nuca, le dita, il tendine d'Achille, sono di consistenza duro-elastica e adesi ai tessuti sottostanti. Istologicamente sono caratterizzati da una zona centrale di necrosi fibrinoide circondata da fibroblasti e da una capsula di collagene. Si riscontrano nel 20-35% dei pazienti e si associano alla positività del fattore reumatoide, al sesso maschile e ad una malattia più severa. Tendono a regredire nelle fasi di remissione dell'artrite, ma possono paradossalmente esacerbarsi in corso di terapia con metotrexate. Si possono rimuovere chirurgicamente ma tendono a recidivare. La vasculite cutanea è la manifestazione più frequente della vasculite reumatoide e si può manifestare con porpora, ulcere cutanee, infarti periungueali, rash cutanei e raramente lesioni necrotiche distali che possono evolvere in gangrena.

Polmone. L'impegno polmonare nell'artrite reumatoide è frequente, anche se non sempre clinicamente evidente. Il reperto più frequente è la pleurite, presente fino al 20% dei casi negli studi clinici e fino al 50% nei riscontri autoptici. Solitamente è asintomatica e può essere mono o bilaterale. Le caratteristiche del liquido pleurico sono simili a quelle di un trasudato, con aumento dei globuli bianchi, riduzione dei livelli di glucosio (elemento di diagnosi differenziale con la tubercolosi), consumo del complemento e presenza del fattore reumatoide. La

pneumopatia nodulare si caratterizza per la presenza di uno o più noduli reumatoidi nel contesto del parenchima polmonare, generalmente asintomatici, a distribuzione periferica, con dimensioni da pochi mm a 6-8 cm; raramente vanno incontro ad escavazione (con creazione di una fistola bronco-pleurica) o a calcificazione. Va posta particolare attenzione alla diagnosi differenziale con processi infettivi tubercolari o fungini e con neoplasie, che a volte richiede esame biotico. La sindrome di Caplan è una forma di pneumopatia nodulare osservata nei lavoratori esposti a polveri di silice, asbesto, carbone. L'interstiziopatia polmonare è una delle manifestazioni extraarticolari più severe. Presenta fini crepitii all'auscultazione, un quadro di impegno interstiziale o reticolonodulare diffuso alla radiografia del torace e alla TC, una riduzione della diffusione del monossido di carbonio alle prove di funzionalità respiratoria. Il lavaggio broncoalveolare può mostrare un elevato numero di neutrofili o di linfociti con impegno radiologico lieve o prove funzionali normali. I pazienti fumatori sono a più alto rischio di sviluppare fibrosi. Raramente si verifica la progressione di una polmonite interstiziale verso una forma di bronchiolite obliterante, con insufficienza respiratoria ad esito infuato. Altra complicanza poco frequente è l'ipertensione polmonare secondaria ad arterite dei vasi polmonari.

Cuore. Anche la pericardite non è frequente clinicamente, ma raggiunge un'incidenza fino al 50% al riscontro autoptico. La diagnosi clinica è migliorata con l'aiuto dell'ecocardiografia. Raramente si complica con tamponamento cardiaco e pericardite costrittiva. Raramente si possono verificare lesioni endocardiche con noduli granulomatosi a livello valvolare o interessamento miocardico secondario a vasculite o ad amiloidosi.

Infrequente il blocco atrioventricolare, probabilmente correlato alla formazione di noduli o alla vasculite. Il blocco cardiaco completo è stato descritto in pazienti

con malattia cronica erosiva stabilizzata ed è in genere permanente. Sono stati segnalati casi di arterite coronarica con angina pectoris o infarto miocardico. L'AR di per sé è un fattore di rischio indipendente di cardiopatia. Negli ultimi anni infatti sono aumentate le evidenze che pazienti con AR vanno incontro ad aterosclerosi accelerata e ad aumentato rischio di eventi cardiovascolari, ed è stato ipotizzato un ruolo diretto dell'infiammazione.

Renale. Le complicazioni renali in corso di artrite reumatoide sono in genere secondarie all'utilizzo di farmaci (nefrite interstiziale da FANS, nefrite membranosa da sali d'oro e penicillamina) o all'amiloidosi. Raramente si ha un coinvolgimento renale primitivo con quadri istologici di glomerulonefrite mesangiale e occasionalmente di glomerulonefrite necrotizzante focale, in particolare in pazienti con vasculite disseminata.

Sistema nervoso. Le manifestazioni più comuni sono a livello del sistema nervoso periferico, in particolare con sindromi da compressione dei nervi, causata dall'edema infiammatorio o dalla sinovite (sindrome del tunnel carpale), quadri di polineuropatia sensitiva distale, in genere lievi, da vasculite dei vasa nervorum, e quadri più severi di mononeurite multipla, di tipo misto sensitivo-motorio, sostenuti da vasculite necrotizzante.

Molto più raro, ma spesso ad andamento sfavorevole, è l'impegno del sistema nervoso centrale che può dare ictus, convulsioni, encefaliti, meningiti dovute a processi vasculitici o alla formazione di noduli reumatoidi.

Occhio. Le più comuni manifestazioni oculari sono la xerofthalmia e la cheratoconjuntivite secca che, associate alla xerostomia possono esprimere una sindrome di Sjogren secondaria. Alcuni pazienti, spesso con altre severe manifestazioni extrarticolari, sviluppano episcleriti, scleriti o molto raramente cheratite periferica ulcerativa o vasculite dei vasi retinici. L'episclerite è un'infiammazione superficiale della sclera che causa arrossamento e dolore. La sclerite è invece un'infiammazione

profonda, dovuta probabilmente a vasculite, che provoca dolore intenso, lacrimazione e fotofobia. Altri quadri di sclerite sono la scleromalacia, caratterizzata da un processo granulomatoso con progressivo assottigliamento della sclera ed evidenza di colorazione scura della coroide (se i noduli si ulcerano portano a perforazione dell'occhio con scleromalacia perforans), e la sclerite nodulare necrotizzante con formazione di noduli reumatoidi che possono andare incontro a necrosi.

Muscoli. La debolezza muscolare è un sintomo comune nei pazienti affetti da artrite reumatoide e può riguardare i gruppi muscolari contigui all'infiammazione articolare o essere generalizzata. Nella maggior parte dei casi non si associa a dolorabilità muscolare ed è secondaria all'ipotrofia muscolare conseguente al non uso o alla miopatia da utilizzo prolungato di steroide. Occasionalmente alcuni pazienti possono avere un dolore muscolare acuto, simile al dolore ischemico, in caso di severe riacutizzazioni di malattia. È stata descritta anche una forma di vera e propria miosite, con rialzo degli enzimi muscolari, alterazioni elettromiografiche e infiltrati infiammatori perivascolari e perimysiali con necrosi muscolare all'esame istologico.

Ossa. In corso di AR vi può essere osteoporosi localizzata a livello dei capi ossei delle articolazioni interessate dalla flogosi o generalizzata e secondaria in questo caso alla ridotta attività fisica o all'uso prolungato di steroidi. Raramente si osserva osteomalacia, ed in tal caso l'incremento della Fosfatasi Alcalina è dissociato dai valori di γ GT che è normale.

Manifestazioni ematologiche. È quasi universalmente presente una anemia normocromica-normocitica, ed in un subset compare una anemia ipocromica-microcitica con bassa Ferritina da carenza marziale. Raramente l'AR si presenta con splenomegalia e leucopenia (in particolare neutropenia), ulcere cutanee distali, linfadenomegalia, positività del FR ad alto titolo, ANA ad alto titolo, epatomegalia, trombocitopenia, feb-

bre e infezioni ricorrenti ed una particolare espansione dei LGL (large granular lymphocytes). È la sindrome di Felty che presenta un rischio molto elevato (circa 40 volte) di incidenza di linfoma non-Hodgkin.

Reperti strumentali

Il marchio della AR è l'erosione articolare, una erosione che si manifesta là dove la membrana sinoviale riveste l'articolazione, ossia il versante più esterno, marginale. È detta a "morso di topo".

Tali erosioni richiedono una attivazione osteoclastica non controllata e le molte evidenze sperimentali hanno portato a concludere che l'equilibrio fondamentale è quello tra fattore attivante gli osteoclasti (detto RANKL: receptor activator of NF- κ B ligand) ed inibitore (OPG: osteoprotegerina). I T linfociti che infiltrano il tessuto sinoviale, ed i Fibroblasti esprimono abbondantemente RANKL. Nell'ambito delle citochine la IL1 è la più potente induttrice di RANKL, meno attivi, ma sinergici con IL1, sono TNF α ed IL17 (interleukina 17). Dunque il tessuto sinoviale produce i mediatori che possono attivare pesantemente gli osteoclasti. Questo spiega perché il tessuto sinoviale possa addirittura infiltrarsi all'interno delle lesioni erosive.

Diagnosi strumentale di imaging

La prima indagine strumentale da eseguire è la radiografia delle mani e piedi. Nelle prime settimane della malattia si può osservare tumefazione delle parti molli (tessuto sinoviale), osteopenia periarticolare e riduzione della interlinea articolare ma è improbabile osservare erosioni.

L'esame da effettuare immediatamente insieme con la radiografia è quello ecografico, con power doppler, che dimostrerà la presenza di versamento intraarticolare, di panno proliferante, ed eventuale angiogenesi. L'ecografia può dimostrare anche erosioni marginali.

La tomografia computerizzata è invece particolarmente dimostrativa del danno osseo già instaurato e dell'avvenuta distruzione delle cartilagini.

La risonanza magnetica, con eventuale mezzo di contrasto, serve invece, soprattutto quando l'ecografia non è possibile, a tre scopi: dimostrare la infiammazione sinoviale con versamento intrarticolare; dimostrare l'edema dell'osso sottocondrale ove si instaura la osteopenia periarticolare e dove eventualmente comparirà la erosione della articolazione.

Perché l'indagine strumentale è così importante? per due ragioni:

1. perché la erosione è uno dei fattori prognostici più pesanti per la comparsa di nuove erosioni
2. perché è il marcatore più importante di malattia progressiva, invalidante e dunque impone una terapia aggressiva al fine di spegnere la malattia.

Diagnosi di laboratorio

La diagnosi di laboratorio deve servire a chiarire tre aspetti fondamentali:

1. La fase di attività infiammatoria sistemica.
2. L'interessamento sistemico della malattia (interessamento ematologico, renale, epatico soprattutto).
3. La autoimmunità presente nel singolo paziente.

Autoimmunità

Circa il 70% dei pazienti con AR presenta autoanticorpi. Si tratta del Fattore Reumatoide (FR), e degli anticorpi anti-peptidi citrullinati (anti-CCP). Altri autoanticorpi sono stati descritti (ANA, RA33, Sa, BiP etc) a dimostrazione che la malattia è certamente autoimmune e che le B cellule intervengono pesantemente nella espressione della malattia. Questo ovviamente perché le B cellule sono sia potenti cellule presentanti l'antigene (APC: antigen presenting cells), sia perché

Proteina C reattiva (PCR)*	Tipicamente aumentata oltre i 5mg/L; può essere utilizzata per monitorare la fase di attività di malattia.
Velocità di sedimentazione* (VES)	Tipicamente aumentata oltre i 28 mm/l* ora; utilizzata per monitorare la fase di attività di malattia.
Emoglobina (Hb)*	Leggermente diminuita. Media intorno a 10 g/dl. È una anemia ipocromica-normocitica oppure ipocromica-microcitica a bassa ferritina.
Piastrine*	Sono aumentate come espressione della flogosi sistemica nelle poliartriti progressive.
Globuli Bianchi*	Possono essere aumentati, soprattutto nei fumatori. Sono diminuiti in corso di S.Fely (Neutrofili < 1500 /mm ³).
Immunoglobuline	Ipergammaglobulinemia nei pazienti con autoimmunità e manifestazioni extraarticolari.
Sedimento urinario*	In genere normale. La presenza di urine alcaline più volte, deve far escludere una nefropatia tubulare (acidosi tubulare). La presenza di microematuria deve far escludere una nefropatia mesangiale.
Tests di danno epatico*	ALT(GPT), Fosfatasi Alcalina, γ GT di solito normali. Un loro innalzamento deve imporre la esclusione soprattutto di pregresse infezioni virali (HCV, HBV). Se la Fosfatasi alcalina è elevata nelle persone anziane bisogna escludere una osteomalacia.
Fattore Reumatoide (FR)*	Presente in circa il 70% dei casi. È un fattore prognostico importante perché più il valore è alto, più condiziona una malattia erosiva.
Anti-CCP*	È il marcatore più specifico. Si associa con prognosi severa e con malattia erosiva.
ANA*	Sono positivi nel 30-40% dei casi. Sono diretti contro proteine istoniche. Il loro significato nell'AR è ancora indefinito. Un titolo elevato (> 1/320) deve indurre ad ipotizzare una artrite in connettivite sistemica.

* Esami necessari al momento della diagnosi differenziale iniziale.

sono in grado di sintetizzare autoanticorpi. Mentre il FR è positivo in molte altre condizioni (Infezione cronica da HCV, Sjogren, Lupus Eritematoso Sistemico, Sclerosi sistemica, Sarcoidosi, infezioni batteriche e parassitarie etc), per cui è assolutamente aspecifico, gli anti-CCP sono definitivamente molto specifici (90% di specificità). Dunque una artrite iniziale che presenta una positività per FR e anti-CCP deve essere considerata una AR, sino a prova contraria.

Patogenesi

Non è conosciuta. La combinazione di una suscettibilità genetica con un ignoto evento (o eventi) incitante porta alla espres-

sione clinica. L'ipotesi che una parodontopatia cronica (infezione cronica da *Porphyromonas gingivalis*) possa rappresentare il trigger iniziale in un determinato contesto genetico, è oggi supportato da molti dati. In particolare il *Porphyromonas* possiede un corredo enzimatico (peptidyl arginina deiminasi-PAD) che può citrullinare proteine e "creare" dunque neo-antigeni (peptidi citrullinati o CCP) che inducono poi perdita di tolleranza e comparsa di autoanticorpi, gli anticorpi anti-CCP (ACPA).

La concordanza della AR in gemelli mono- zigoti è del 15%, confrontata con il 4% dei gemelli dizigoti. Si ritiene che i fattori genetici possano spiegare sino al 60% della suscettibilità. La associazione più forte è

certamente con l'allele DR4, uno degli alleli HLA-DRbeta1 di classe II (gli alleli DRB1 sono *0101, 0102, *0401, *0404, *0405) del sistema maggiore di istocompatibilità. Questi alleli condividono una sequenza aminocidica altamente conservata nella terza regione ipervariabile della catena DRbeta1. Questa sequenza è definita "epitopo condiviso" o "shared epitope (SE)". Questi epitopi determinano la efficace presentazione di un peptide artritogenico (Ag) alle cellule T CD4 positive. Il rischio relativo nei portatori dello SE è di 4-5 volte. Oltre all'epitopo condiviso, un polimorfismo genico (SNP) di PTPN22 (proteina tirosina fosfatasi) in posizione 1858 con sostituzione di arginina con triptofano, un gene regolatore negativo della attivazione T cellulare, che condiziona una inappropriata attivazione T cellulare, è recentemente emerso come marcatore di rischio di sviluppare AR. Gli altri geni oggi ritenuti più coinvolti sono: TRAF1-C5, TNFAIP3, STAT4, anche se ormai sono 30 almeno i geni coinvolti. In questo contesto genetico esplode il processo infiammatorio articolare, caratterizzato da edema, infiltrato di cellule infiammatorie (monociti, T linfociti, B linfociti, cellule dendritiche, mast cellule etc) che sintetizzano mediatori della infiammazione, metalloproteinasi, fattori di crescita.

Sin dalle prime fasi della malattia il tessuto sinoviale presenta infatti tre caratteristiche che possono prevalere l'una sull'altra a seconda del paziente e dell'articolazione esamina:

Suscettibilità genetica nell'artrite reumatoide

Associazione stretta con alleli classe II (DR4, DR1).

Associazione stretta con sequenza QKRAA nella terza regione ipervariabile della catena DRB1 (shared epitope)

Associazione stretta con polimorfismo del gene di PTPN22 in posizione 1858 con sostituzione di arginina con triptofano, che porta ad una anormale attivazione T cellulare.

1. *Iperplasia del lining sinoviale.* Il lining (vale a dire lo strato di cellule che ricopre il tessuto sinoviale) diventa iperplastico per tre ragioni: a) accumulo di sinoviociti di tipo A (monociti-macrofagi) di provenienza ematogena; b) ipertrofia dei sinoviociti di tipo B (fibroblasti); c) accumulo di cellule transizionali con caratteristiche miste di tipo AB (o tipo C). Fisiologicamente i sinoviociti di tipo A hanno funzione macrofagica, i sinoviociti di tipo B una funzione secretoria. Nella fase di cronicità della malattia, la iperplasia può raggiungere uno spessore anche di 10 strati cellulari.

2. *Infiltrato di cellule della infiammazione cronica* (linfociti T e B, plasmablasti, plasmacellule, monociti, cellule dendritiche, mast-cellule, rarissimi polimorfonucleati) che si accumulano in tre tipologie istologiche: a) sinovite diffusa, nella quale le cellule della infiammazione sono sparse nel sublining; b) sinovite pseudo-follicolare, nella quale le cellule linfoidi T e B e le cellule dendritiche, della infiammazione cronica, si accumulano in strutture che assomigliano ai centri germinativi del linfonodo; c) sinovite pseudo-granulomatosa, nella quale piccoli foci di necrosi fibrinoide sono delimitati da cellule istiocito-macrofagiche e da cellule linfoidi T e B.

In ognuno di questi istotipi le cellule T che infiltrano il sublining sono prevalentemente CD4+Helper, i monociti / macrofagi presentano una aumentata espressione di molecole HLA di classe II e le plasmacellule caratterizzano la sinovite reumatoide sia nelle fasi iniziali che nelle fasi avanzate di malattia.

3. *Angiogenesi*, caratterizzata da neoformazione di capillari che possono essere iperrappresentati nel sublining e che possono essere circondati da cellule della infiammazione cronica, a definire un quadro simil-vasculitico.

Queste tre caratteristiche, determinano iperplasia-ipertrofia, edema ed infiammazio-

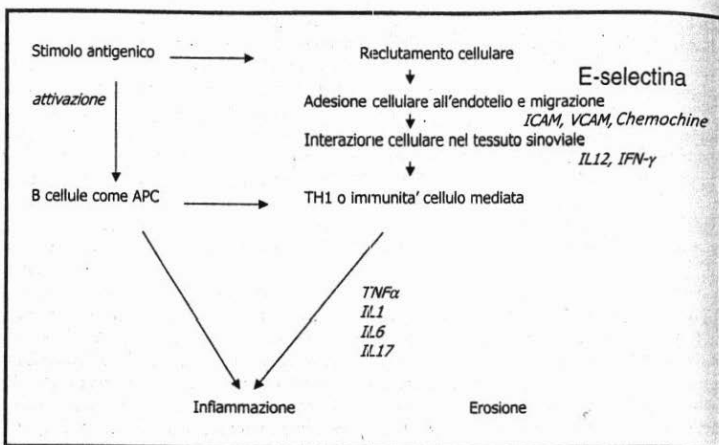


Figura 8.2 -

ne del tessuto, che assume un aspetto macroscopico simile ad un tessuto simil-neoplastico benigno con aspetti di invasività, di aggressione verso la cartilagine che viene progressivamente erosa, e di possibile penetrazione anche nell'osso sottocondrale. Le cellule del tessuto sinoviale esprimono grandi quantità di RNA messaggero codificante per enzimi che degradano la matrice (aspartato -cistein-metallo e serin-proteinasi), per citochine tra le quali $TNF\alpha$, IL1, IL6, IL17, IL15, IL18, GM-CSF che certamente giocano un ruolo fondamentale. In particolare sia $TNF\alpha$ che IL1 sono considerate molecole pivotali. Infatti il 40% delle cellule del lining sinoviale reumatoide esprime $TNF\alpha$, ed il 20% esprime IL1. Queste due molecole sono in grado di indurre su altre cellule chemiotassi, angiogenesi, aumento della permeabilità vascolare, produzione di proteinasi di matrice, reclutamento ed attivazione di T e B linfociti. Il $TNF\alpha$ è più responsabile dell'effetto floistico. L'IL1 è più responsabile dell'effetto distruttivo, soprattutto del danno provocato

dalla aumentata sintesi di metalloproteinasi e dalla ridotta sintesi di proteoglicani.

Bloccare il $TNF\alpha$ significa bloccare anche l'effetto biologico di IL1 ed IL6.

Cenni di terapia

La terapia di ogni forma di artrite è basata su quattro obiettivi:

1. Ridurre la intensità del dolore controllando e spegnendo il processo infiammatorio.
2. Bloccare ed annullare il processo distruttivo delle strutture articolari, dunque ottenere la remissione della malattia.
3. Ridurre o bloccare la comparsa di comorbidità (es. osteoporosi secondaria).
4. Recuperare la funzione e dunque impedire la perdita della capacità lavorativa.

Al primo scopo servono i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e steroidei (Cortisonici).

Al secondo scopo servono farmaci che modificano il decorso della malattia, distinti

in piccole molecole (DMARDs-SM: disease modifying anti-rheumatic drugs small molecules) o farmaci biologici (DMARDs-BT): disease modifying anti-rheumatic drugs biological therapies).

Al terzo posto servono la riabilitazione articolare-neuromuscolare ed eventualmente la chirurgia ortopedica.

FANS e Cortisonici: I FANS sono fondamentali per ridurre la sintomatologia dolorosa, la rigidità mattutina, migliorare il riposo notturno e la vita di tutti i giorni: Si possono distinguere in modo semplicistico in Cox-1 inibitori e Cox-2 inibitori (Cox: ciclo-ossigenasi 1 e 2), essendo molti in grado di esercitare una inibizione sia su Cox-1 che su Cox-2. I Cox-1 sono molto efficaci ma potenzialmente tossici per l'apparato gastroenterico (possono provocare gastrite erosiva ed ulcera), mentre sia i Cox-1 che i Cox-2 lo sono per il rene (possono provocare riduzione del filtrato glomerulare, ritenzione idrosalina, eventualmente nefrite interstiziale con insufficienza renale acuta), per l'apparato cardiovascolare (possono provocare ipertensione, ischemia coronarica con infarto), per l'apparato respiratorio (possono provocare asma). Ovviamente questo significa una attenzione assoluta alla loro somministrazione nei pazienti che sono già portatori di comorbidità e nei pazienti anziani (> 65 aa). I più utilizzati Cox-1 sono: Indometacina (dose: 25-150 mg/die), Naprossene (dose: 250-1000 mg/die), Diclofenac (dose: 25-150 mg/die), Piroxicam (dose: 20 mg/die), Ibuprofene (dose: 600-1800 mg/die), Nimesulide (dose: 100-400 mg/die), Ketoprofene (dose: 50-200 mg/die). I più utilizzati Cox-2 inibitori sono Etoricoxib (dose: 60-120 mg/die), Celecoxib (dose: 200-400 mg/die).

Per quanto attiene i cortisonici, il loro uso è fondamentale nella maggioranza dei pazienti, in quanto efficaci anti-infiammatori e potenzialmente in grado di ridurre la progressione del danno erosivo e strutturale. Purtroppo sono gravati da molteplici effetti collaterali (diabete, cataratta, ipertensione,

osteoporosi, miopatia, disturbi del sistema nervoso centrale, aumento ponderale i più frequenti). Dosaggio massimo giornaliero 0.1-0.2 mg/kg die in equivalenti di prednisone al mattino alle ore 8, per risparmiare quanto più possibile l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Utilissimi anche per infiltrazioni locali a livello di polsi, metacarpo-falangee, ginocchia, tibio-tarsiche etc. da effettuarsi possibilmente sotto guida ecografia.

I DMARDs-SM sono invece i farmaci che intervengono sul sistema immunitario per risettarlo e dunque rallentare e spegnere la malattia flogistica autoimmune. I farmaci da utilizzare sono: Cloroquina (CHL 4 mg/kg/die) ed Idrossiclorochina (OHC 6 mg/kg/die) nelle forme lievi; Methotrexate (MTX 0.1-0.3 mg/kg una volta la settimana con incremento graduale), Leflunomide (LF 10-20 mg/die con incremento graduale), Sulfasalazina (SSZ 20-40 mg/kg/die con incremento graduale), Ciclosporina A (CsA 2.5-4 mg/kg/die) nelle forme più aggressive e severe. Gli effetti collaterali più importanti a seconda del farmaco sono: tossicità epatica, ematologica, ipertensione, riduzione del filtrato glomerulare, aumento del rischio infettivo.

I DMARDs-BT sono invece farmaci sintetizzati con l'ingegneria genetica (anticorpi monoclonali chimerici o umani o recettori solubili coniugati con Immunoglobuline) diretti contro proteine chiave della infiammazione reumatoide (es. TNF α , TNF α e Linfotossina β , IL1, IL6, molecola co-stimolatoria delle T cellule come CTLA4) oppure molecole di membrana di cellule direttamente implicate come le cellule B (target la molecola CD20). Quelli attualmente in commercio sono: Infliximab (3 mg/kg secondo uno schema specifico i.v.), Etanercept (25 mg/biweek due volte la settimana o 50 mg/w s.c.), Adalimumab (40 mg/bw ogni due settimane o 40 mg/ ogni settimana s.c.), Abatacept (10 mg/kg i.v. mensile), Anakinra (100 mg/sc / die), Rituximab (1000 mg giorni 1 e 15 i.v. soltanto), Tocilizumab (8 mg/kg i.v. mensile). Tutti dovrebbero essere utilizzati in com-

binazione con MTX. Gli effetti collaterali più frequenti sono: riattivazione di infezioni croniche o latenti, tossicità ematologica, aumento del rischio di neoplasia (linfomi o tumori solidi).

3 Ridurre le comorbidità. Le comorbidità più frequenti sono l'osteoporosi secondaria (OP), e la patologia cardio-vascolare (CVD). La OP è secondaria sia alla malattia infiammatoria sia alla terapia steroidea. Dunque in ogni paziente ove sia previsto un programma di terapia steroidea per più di tre mesi va iniziata profilassi dell'osteoporosi, soprattutto se la paziente è in post-menopausa, dopo monitoraggio densitometrico.

Vi sono evidenze sostanziali del fatto che il paziente con AR ha danno endoteliale, che è gravato da un rischio di infarto che è aumentato di due volte rispetto alla popolazione normale, e che chi è affetto da AR e subisce un infarto, ha un rischio di complicanze post-infartuali che è di due volte superiore. Dunque il paziente va scrinato per i fattori tradizionali di rischio cardiovascolare e va iniziata la profilassi farmacologica in presenza di uno o più fattori di rischio.

La terapia fisica ed occupazionale è importante per mantenere mobilità e funzione, per migliorare la forza, la resistenza e la efficienza cardio-vascolare. Integrante è l'uso di strumenti di supporto ergonomici, la educazione posturale e la protezione articolare.

L'intervento chirurgico-ortopedico si impone laddove la terapia medica fallisca e l'articolazione non sia più in grado di reggere le sollecitazioni

e lo stress del movimento con compromissione della qualità della vita giornaliera.

Lettere consigliate

Koopman WJ, Boulware DW, Heudebert GR eds. Clinical Primer of Rheumatology, Lippincott Williams & Wilkins 2003, Philadelphia, PA10106 USA.

Klippel JH, Dieppe PA eds: Rheumatology, St.Louis: CV Mosby 1998.

Klippel JH, Weyand CM, Wortmann RL. Primer on the Rheumatic Diseases. ed.11, Arthritis Foundation, 1330 West Peachtree Street, Atlanta, Georgia 30309, USA.

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovitz F, Felson DT, Bingham CO III, Birnbaum N, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli GF et al. 2010 Rheumatoid Arthritis classification criteria. Arthritis Rheum. 2010; 9:2569-81.

Ferraccioli GF, Gremese E. Pathogenetic, clinical and pharmaco-economic assessment in rheumatoid arthritis (RA). Intern Emerg Med (2011) 6 (Suppl 1):S11-S15.

Peluso G, Michelutti A, Bosello S, Gremese E, Toluoso B, Ferraccioli GF: Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2010; 70:172-175.

Bosello S, Fedele AL, Peluso G, Gremese E, Toluoso B, Ferraccioli GF. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcomes: clinical ACR remission and radiographic non-progression. Ann Rheum Dis 2011; 70:1292-1295.

Totaro MC, Toluoso B, Napolioni V, Faustini F, Canestri S, Mannocci A, Gremese E, Bosello SL, Alivernini S, Ferraccioli GF. PTPN22 1858C.T Polymorphism distribution in Europe and association with Rheumatoid Arthritis: case-control study and meta-analysis. PLoS one 2011; 6: e24292.

In breve

1. Diagnosi precoce di ogni artrite, entro massimo 12 settimane dell'esordio dei sintomi.
2. Classificazione di AR.
3. Con diagnosi di AR: inizio precoce della terapia antiflogistica, associando DMARDs-SM, con aggiornamento tempestivo, ogni mese se possibile, della terapia in atto.
4. Rapida introduzione in caso di malattia a prognosi severa di DMARDs-BT associata a MTX per raggiungere la remissione completa.

Test di autovalutazione

1. L'artrite reumatoide è una malattia infiammatoria cronica che si definisce tale quando i sintomi dolore e rigidità mattutina perdurano per almeno
 - a. 12 settimane
 - b. 24 settimane
 - c. 6 settimane
 - d. 3 settimane

2. Le articolazioni classicamente artritiche all'esordio sono
 - a. MCP ed IFP
 - b. polsi e tibio-tarsiche
 - c. tibio-tarsiche e ginocchia
3. La rigidità al risveglio che fa sospettare fortemente la AR dura
 - a. 30 minuti
 - b. 60 minuti
 - c. 120 minuti
4. La classica manifestazione di danno articolare è
 - a. osteoporosi periarticolare
 - b. erosione marginale
 - c. lussazione articolare
5. La sierologia dell'autoimmunità più tipica e specifica è
 - a. positività Fattore Reumatoide IgM
 - b. positività Anti-peptidi Citrullinati
 - c. positività proteine della fase acuta
6. La terapia dell'AR deve nell'ordine
 - a. risolvere il dolore, bloccare le erosioni, risolvere la morning stiffness
 - b. bloccare le erosioni, risolvere il dolore, risolvere la morning stiffness
 - c. risolvere la morning stiffness, risolvere il dolore, bloccare le erosioni
7. L'AR presenta diversi fenotipi istologici di sinovite, ma in genere i sinoviociti esprimono TNF alpha: in che percentuale in media?
 - a. 100%
 - b. 50%
 - c. 40%
8. L'AR nella sua variante Felty presenta un rischio molto elevato di linfoma: quant'è stimato il rischio?
 - a. 4 volte
 - b. 8 volte
 - c. 40 volte
9. La deformità delle dita a collo di cigno è caratterizzata da
 - a. iperestensione delle interfalangee prossimali
 - b. iperflessione delle interfalangee prossimali
 - c. deviazione laterale delle interfalangee prossimali
10. La deformità delle dita "en boutonniere" è caratterizzata da
 - a. iperestensione delle interfalangee prossimali
 - b. iperflessione delle interfalangee prossimali
 - c. deviazione laterale delle interfalangee prossimali

8.2 Artrite Idiopatica giovanile

Valeria Gerloni, Elisa Gremese, Gianfranco Ferraccioli

Definizione

Il termine Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) è stato proposto nel 1995 dalla Lega Internazionale delle Associazioni per la Reumatologia (ILAR) in sostituzione di quello di Artrite Reumatoide Giovanile, preferito dagli Autori Nordamericani e di Artrite Cronica Giovanile, preferito dagli Autori Europei. Con questa denominazione si intende un gruppo di affezioni caratterizzate da artrite a carico di una o più articolazioni, ad eziologia sconosciuta, che insorge prima del sedicesimo compleanno e che persiste per almeno 6 settimane.

Epidemiologia

Nei paesi ad elevato tenore di vita l'AIG costituisce oggi giorno la più importante malattia reumatica dell'infanzia e dell'adolescenza. I dati più attendibili indicano una incidenza di circa 100 nuovi casi all'anno ogni milione di soggetti in età evolutiva, con una prevalenza valutabile attorno allo 0.5 - 1 per mille.

Clinica

Secondo l'ultima revisione dell'ILAR (2004), nell'ambito dell'AIG vengono distinte 6 forme (chiamate anche categorie): alcune di queste sono il corrispettivo di malattie dell'adulto, altre sono peculiari dell'età giovanile. La frequenza delle diverse forme

differisce sensibilmente nelle diverse popolazioni; nella popolazione italiana è relativamente più frequente la forma oligoartritica (circa il 50% dei casi), mentre sono relativamente meno frequenti la poliartrite sieropositiva (circa il 5%) e l'artrite correlata all'entese (circa il 10%).

Artrite sistemica

Questa forma dagli Autori europei continentali è anche chiamata *morbo di Still*, dal nome del pediatra inglese che per primo la descrisse alla fine dell'800. Costituisce circa il 15-20% dei casi di AIG. Insorge più spesso nella prima e seconda infanzia, più raramente nella terza infanzia o nell'adolescenza. Non è del tutto eccezionale però nello stesso adulto, costituendo un'entità nosografica (cosiddetto *morbo di Still dell'adulto*) che viene tenuta distinta dall'Artrite Reumatoide. Colpisce entrambi i sessi con pari frequenza. Il termine "sistemica" fa riferimento alle manifestazioni generali di questa forma morbosa: la febbre, il rash, la linfadenosplenomegalia, il frequente interessamento viscerale-sierositico. La gravità dell'affezione è denunciata dalla compromissione dello stato generale. La febbre è l'elemento caratterizzante: è elevata (fino a 40° C ed oltre), intermittente, con singola o duplice puntata quotidiana, con ampia escursione differenziale della temperatura corporea, che nella stessa giornata da livelli elevatissimi può precipitare a livelli subnormali, particolarmente dopo somministrazione di antipiretici. La febbre solitamente

te non è preceduta da brivido, si accompagna in genere al rash e ad esacerbazione della sintomatologia arto-mialgica. La febbre può precedere le manifestazioni articolari di settimane, mesi e persino anni. Anche il rash presenta caratteristiche peculiari e ha quindi importante valenza diagnostica: ricercato con cura, data la sua evanescenza, è riscontrabile dal 70 al 90% dei casi. È costituito da macule o maculo-papule discrete o confluenti, che si presentano sul tronco, sul viso, sugli arti, compresi i palmi delle mani e le piante dei piedi. La linfadenosplenomegalia è facilmente constatabile in circa tre quarti dei casi; le stazioni linfonodali interessate più evocative sono quelle ascellari, epitrocleari ed inguinali. Un'epato-splenomegalia si riscontra in circa un quarto dei casi. Tra le manifestazioni viscerali la più comune è la pericardite, documentabile in circa un terzo dei casi, molto più rari sono l'interessamento del miocardio, del fegato e del sistema nervoso centrale, riscontrabili nell'ambito della fase iperacuta di malattia (o complicanza) che è la Sindrome di Attivazione Macrofagica (MAS).

L'interessamento articolare inizialmente manca del tutto nella cosiddetta *sindrome di Wissler-Fanconi*, caratterizzata da febbre simil-settica persistente per settimane o mesi con leucocitosi neutrofila estremamente elevata, rash obbligatorio, emocolture negative. Nel tipico *morbo di Still* l'artrite si presenta con le caratteristiche di una poliartrite florida, con interessamento simmetrico sia delle piccole (comprese le articolazioni interfalangee distali delle mani) che delle grosse articolazioni, che costringe il paziente ad assumere atteggiamenti obbligati antalgici in flessione (*posizione fetale*). Frequente è l'interessamento delle anche, del rachide cervicale e delle articolazioni temporo-mandibolari.

Completano il quadro dell'Artrite Sistemica una spiccata leucocitosi neutrofila, un'ingravescente anemia iposideremica (con livelli di ferritinemia spesso fortemente elevati) e una marcata trombocitosi in assenza di forme immature circolanti. Nelle fasi di

attività la velocità di eritrosedimentazione è spiccatamente elevata, come lo sono i reattanti della fase acuta. Dal punto di vista sierologico, per definizione, la ricerca del fattore reumatoide e degli anti-citrullina è negativa, in una modestissima percentuale di casi sono riscontrabili anticorpi antinucleari a basso titolo.

Nell'evoluzione della malattia sono distinguibili tre modalità di decorso: nel 30 - 50% dei casi la malattia ha un *decorso di tipo monofasico*, esaurendosi nel giro di qualche mese o al più di 1-2 anni; in circa 1/4 dei casi ha un *decorso a poussées* alternando periodi di attività con sintomi sistemici a periodi di completa remissione; nel 20-40% dei casi ha un *decorso cronico* persistentemente attivo. In questi casi generalmente i sintomi sistemici tendono ad esaurirsi nel giro di qualche mese o anno, mentre il processo artritico tende a persistere per molti anni o anche indefinitamente. È soprattutto in questa forma che si verificano le più impegnative complicanze della malattia: ipoevolutismo somatico (*nanismo stilliano*) (**Figura 8.3**), disgnazie (in particolare la micrognazia che conferisce a chi ne è affetto il caratteristico profilo *ad uccello*) (**Figura 8.4**), anchilosi articolari, fratture patologiche da osteoporosi, complicanze oculari di natura iatrogena (cataratta sottocapsulare, glaucoma), amiloidosi secondaria con rischio di evoluzione verso l'insufficienza renale.

Poliartrite sieropositiva per il fattore reumatoide

È l'equivalente in età giovanile dell'Artrite Reumatoide. Costituisce circa il 5-10% dei casi di AIG. Questa forma ("Artrite Reumatoide Giovanile" in senso stretto) ripete nel bambino o nell'adolescente le tipiche manifestazioni dell'Artrite Reumatoide dell'adulto: interessamento simmetrico delle metacarpofalangee e delle interfalangee prossimali delle mani, delle metatarsofalangee, ed even-

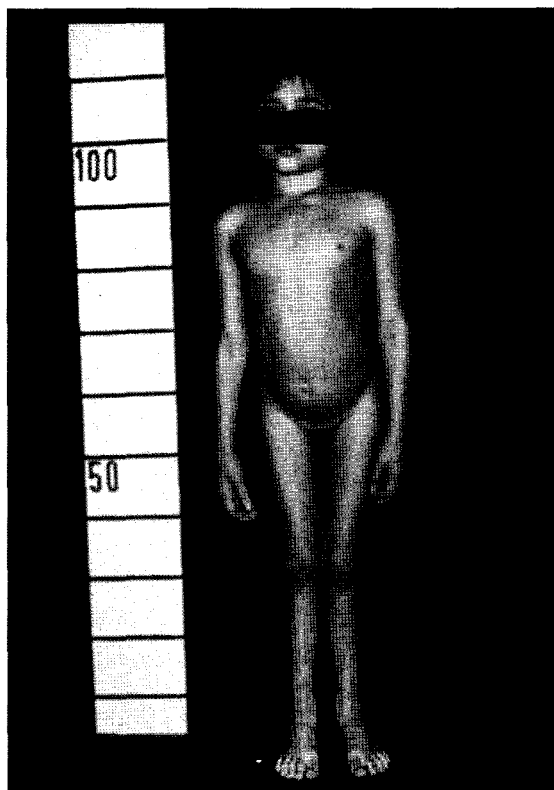


Figura 8.3 – Ragazzina di 18 anni affetta da Artrite Sistemica esordita nella prima infanzia. Notevole ipoevolutismo somatico.



Figura 8.4 – Bambino di 10 anni affetto da Artrite Sistemica da numerosi anni. Ipoevolutismo generale con spiccata micrognazia e rigidità cervicale.

tualmente dei polsi, delle caviglie ed di altre grosse articolazioni. Questa forma ha spiccata predilezione per il sesso femminile. Il decorso è simile a quello dell'Artrite Reumatoide classica: evoluzione erosiva e dislocante, tendenza centripeta del coinvolgimento articolare fino ad interessare le grandi articolazioni rizomeliche, possibili sublussazione atlanto-assoidea e rotture tendinee. Possibili complicanze sono la comparsa di noduli reumatoidi sottocutanei e la vasculite cutanea.

Poliartrite sieronegativa per il fattore reumatoide

Costituisce circa il 30-40% di tutti i casi di AIG ed è la più comune delle forme di AIG ad esordio poliarticolare. Può insorgere senza una netta preferenza durante tutto

l'arco dell'età infantile e adolescenziale. Predilige il sesso femminile con un rapporto rispetto al maschio di almeno 2 a 1. Costituisce un gruppo abbastanza eterogeneo sia per quanto riguarda l'estensione dell'interessamento articolare, sia per quanto riguarda la gravità dei sintomi locali e generali. Il quadro clinico di più frequente osservazione è quello di una poliartrite con preferenza per le grosse articolazioni, le piccole articolazioni delle mani e dei piedi venendo ad essere interessate in genere più tardivamente. Sono frequentemente colpite le anche, le articolazioni interapofisarie del rachide e le articolazioni temporo-mandibolari. In questa forma raramente i disturbi della crescita sono generalizzati, mentre sono frequenti quelli di tipo segmentario. Rare complicanze possono essere la pericardite, l'iridociclite, l'amiloidosi secondaria.

Oligoartrite

È la forma più comune di AIG, costituendo fino ad oltre il 50% dei casi, ed è tipica dell'età infantile. Con il termine di oligoartrite (o anche di pauciartrite) s'intende l'interessamento di un'unica (monoartrite) o di poche articolazioni: per definizione meno di 5. La maggioranza di questi pazienti è costituita da bambini nella prima e seconda infanzia con netta predominanza del sesso femminile (rapporto di 4 a 1). L'articolazione più frequentemente colpita, sovente monolateralmente, è quella del ginocchio, meno frequentemente sono interessati la caviglia, il polso, il gomito o una piccola articolazione delle mani o dei piedi, eccezionalmente l'anca o la scapolo-omeroale. L'interessamento articolare ha in genere carattere nettamente essudante, talora con termotatto positivo; il dolore può essere modico o assente, la funzione variabilmente limitata. Spontaneamente il bambino piccolo tende ad assumere atteggiamenti antalgici e modifica il suo comportamento onde evitare l'utilizzo dell'articolazione compromessa. Il versamento articolare può avere carattere persistente, per mesi e mesi, talora invece ha un andamento recidivante nella stessa o in altre articolazioni. Frequenti sono i disturbi segmentari della crescita (**Figura 8.5**). All'artrocentesi il liquido sinoviale presenta carattere flogistico con elevata conta leucocitaria (dai 5 ai 40 mila/mmc) è possibile ma raro il riscontro di numerosissimi minuscoli corpi orizoidei. Nell'Oligoartrite lo stato generale raramente appare compromesso, la febbre manca o è modica, frequente è una moderata anemia iposideremica. Dal punto di vista sierologico questa forma è caratterizzata da un'elevata incidenza di anticorpi antinucleari, riscontrabili in oltre il 50% dei casi. Particolarmente nei soggetti con anticorpi antinucleari è elevato il rischio della più temibile complicanza di questa forma, l'iridociclite cronica, una forma di uveite anteriore, che colpisce circa 1/4 dei bambini con pauciar-

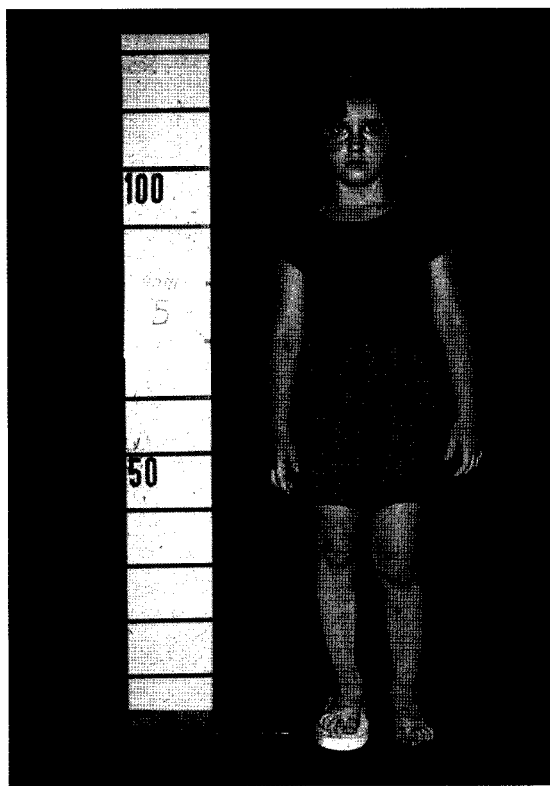


Figura 8.5 – Bambina di 5 anni affetta da monoartrite del ginocchio sinistro dall'età di 2 anni. Evidente tumefazione del ginocchio sinistro e allungamento reattivo dell'arto inferiore omolaterale.

trite. Il rischio è più elevato per il sesso femminile e per i casi esorditi prima dei 6 anni.

L'iridociclite può essere monolaterale o bilaterale. Il processo infiammatorio, responsabile della formazione di sinechie, può provocare la deformazione della pupilla (ad esempio "pupilla a quadrifoglio, trifoglio, toppa di chiave") fino alla completa seclusione pupillare. Insorge del tutto asintomaticamente, per cui nei casi in cui precede la comparsa dell'artrite, può decorrere del tutto inavvertita fino a che non abbia compromesso gravemente e talora irreversibilmente il visus. All'iridociclite cronica si associa frequentemente nel tempo una cheratopatia a bandelletta che, quando interessa la zona centrale della cornea, può comprometterne la trasparenza. Complicanze in genere tardive delle forme più gravi o mal curate di

iridociclite cronica sono la cataratta, l'uveite posteriore, il glaucoma secondario.

Seguendo l'evoluzione dell'artrite ad esordio pauciarticolare, è possibile riconoscere due principali modalità di decorso: l'Oligoartrite "persistente", la forma più comune, persistentemente mono-oligoartritica con alto rischio di iridociclite; l'Oligoartrite "estesa", simile alla precedente ma con coinvolgimento nel tempo di numerose articolazioni e quindi a prognosi funzionale più grave.

Artrite correlata all'entesite

Questa forma, in letteratura già chiamata *Sindrome Enteso-Artropatica* (SEA), rappresenta l'equivalente nel bambino e nell'adolescente delle Spondiloartriti Sieronegative dell'adulto, assumendo in parte le caratteristiche della forma indifferenziata (circa 2/3 dei casi), in parte della Spondilite Anchilosante (circa 1/3 dei casi). Come queste affezioni, dimostra una spiccata associazione con l'antigene di istocompatibilità HLA-B27 (fino al 90% dei casi). La malattia esordisce preferenzialmente nel maschio dopo i 10 anni, per lo più con un'oligoartrite localizzata di solito agli arti inferiori (ginocchio, caviglia, metatarsofalangee, interfalangee delle dita dei piedi); pure relativamente frequente è l'interessamento dell'anca. Sintomi evocatori sono inoltre la tumefazione a salsicciotto delle dita delle mani o dei piedi, espressione di dattilite. Molto frequente è pure l'entesite, spesso molto resistente ai trattamenti anti-flogistici, in genere localizzata all'inserzione del tendine achilleo (talalgia posteriore) o a quella dell'aponeurosi plantare (talalgia inferiore). In circa il 20% dei casi all'artrite si associa un'iridociclite a carattere acuto, frequentemente recidivante, sintomatologicamente molto evidente (fotofobia, iniezione congiuntivale, visione offuscata) che, per i caratteri clinici e la prognosi quasi sempre favorevole, nettamente si differenzia dall'iridociclite cronica associata all'Oligoartrite. Anche nei casi senza evoluzione spondilitica è relativamente frequente una sacroileite,

che può essere clinicamente manifesta oppure dimostrabile radiologicamente; in questi casi la sacroileite è spesso monolaterale e non raggiunge mai il IV stadio (anchilosi completa). A differenza della Spondilite Anchilosante, che tende ad avere un decorso cronico progressivo, l'Artrite correlata all'Entesite può andare incontro a remissione persistente e apparentemente definitiva (guarigione), come pure può presentare recidive anche dopo anni di quiescenza.

Artrite psoriasica

Sebbene l'Artrite Psoriasica nell'adulto sia uno dei più comuni reumatismi cronici, nell'età giovanile questa forma è relativamente rara (3-4% dei casi di AIG). La psoriasi può essere anche minima o limitata (solo psoriasi ungueale o al capillizio) e non raramente può comparire anche diversi anni dopo l'artrite. Le femmine sono più frequentemente colpite dei maschi e la malattia può insorgere a qualsiasi età, anche in bambini di 1 anno. L'esordio è più spesso di tipo pauciarticolare, con interessamento del ginocchio e/o con una dattilite della mano o del piede. Il decorso può essere di tipo flussionario con periodi di remissione anche lunghi, oppure a carattere persistente e talora agguintivo con coinvolgimento di un numero sempre maggiore di articolazioni, comprese le articolazioni interfalangee distali, con distribuzione più spesso asimmetrica. Talora l'artrite ha carattere distruttivo e dislocante. Frequente è l'interessamento radiologico delle sacro-iliache, raro quello clinico. Circa 1/4 dei pazienti presenta sieropositività per gli anticorpi antinucleari e soprattutto in questi soggetti è particolarmente elevato il rischio di iridociclite cronica, documentata nel 5-10% dei casi. In assenza di psoriasi, il sospetto di Artrite Psoriasica può essere avvalorato dall'anamnesi familiare positiva per psoriasi o dalla presenza di alterazioni ungueali sospette (il cosiddetto *pitting*).

Eziopatogenesi

Analogamente a quanto prospettato per l'Artrite Reumatoide dell'adulto, anche per l'AIG si ritiene che la malattia insorga in soggetti geneticamente predisposti in cui la risposta immunitaria verso uno o più antigeni è anormale e conduce ad un'inflammatione cronica prevalentemente espressa a livello articolare.

L'importanza dei fattori genetici in queste malattie è documentata dalla significativa associazione tra alcune delle forme di AIG e particolari assetti del sistema HLA. Il diverso assetto immunogenetico conferma l'eterogeneità del gruppo e permette di riconoscere nell'ambito dell'AIG la vera "Artrite Reumatoide Giovanile" (Poliartrite Sieropositiva per il fattore reumatoide) associata come nell'adulto al fenotipo HLA-DR4 (o DR1 in alcune popolazioni), e l'Artrite correlata all'Entesite, anch'essa caratterizzata dall'associazione con il fenotipo HLA-B27 come per le Spondiloartriti Sieronegative. Forme tipicamente giovanili con diverso assetto immunogenetico sono: la Poliartrite Sieronegativa, associata agli antigeni DR8 e al DPw3; l'Oligoartrite con frequente complicità uveitica, che presenta associazione con i fenotipi A2, DR5, DR8 e DPw2.1. Si tende, invece, attualmente a considerare separatamente l'Artrite Sistemica (o Morbo di Still) che non presenta rilevanti associazioni con gli antigeni di istocompatibilità, nella quale non c'è evidenza di una risposta immunitaria di tipo adattativo e non sono presenti auto-anticorpi. In questa forma è coinvolta inizialmente e principalmente la risposta immunitaria di tipo innato.

La larga maggioranza dei linfociti dell'infiltrato infiammatorio sinoviale è costituita da linfociti CD4+. L'accumulo di queste cellule nell'ambiente sinoviale potrebbe riflettere il riconoscimento di determinanti antigenici nel sito dell'inflammatione, innescando il meccanismo patogenetico responsabile del danno articolare. Nel corso del processo infiammatorio un elevato numero di monociti

penetra nel tessuto sinoviale trasformandosi in macrofagi. Questi svolgerebbero un ruolo importante in qualità di cellule presentanti l'antigene e in qualità di cellule infiammatorie responsabili della produzione e dismissione di numerose molecole attive (monochine, enzimi, prostaglandine, etc.). Tra le citochine di prevalente origine macrofagica, particolare importanza nella patologia artritica hanno l'IL-1 l'IL6 ed il Tumor Necrosis Factor (TNF). Un ruolo sempre più di rilievo vanno assumendo IL6 ed IL23 in quanto in grado di indurre la maturazione di cellule TH17, che producono IL17. Dalla azione sinergica di IL17, IL1 β e TNF α ne deriverà una spiccata attivazione dei fibroblasti sinoviali che contribuiranno alla spiccata degradazione della cartilagine articolare. Queste citochine inoltre non solo stimolano le funzioni dei linfociti T e B, ma inducono gli stessi condrociti a dismettere enzimi ad attività degradativa sulla cartilagine articolare e attivano l'attività osteoclastica, responsabile del danno erosivo. Queste stesse citochine (in particolare l'IL-6) sono responsabili delle manifestazioni sistemiche della malattia, cioè della febbre, della perdita di peso, della sintesi dei reattanti della fase acuta, dell'anemia iposideremica.

Nel soggetto in età evolutiva la proliferazione del tessuto sinoviale, oltre a provocare i noti danni alla cartilagine articolare e all'osso subcondrale, può compromettere l'accrescimento delle epifisi con conseguenti disturbi nello sviluppo e nella conformazione dei segmenti interessati. In generale l'arresto della crescita staturale è strettamente correlato con l'attività della malattia. L'arresto insorge precocemente e tende a correggersi quando la malattia va in remissione, la statura potendo rientrare nella norma nel giro di 2-3 anni. Nei bambini affetti da forme localizzate di artrite, invece, si assiste ad un processo locale di accelerazione nella comparsa e nella maturazione dei nuclei di ossificazione dovuta all'aumentata vascolarizzazione la quale, coinvolgendo oltre ai tessuti molli anche la

cartilagine di coniugazione, stimola la crescita dell'osso. L'accelerazione dell'ossificazione può favorire l'allungamento dell'arto interessato, fenomeno questo di comune osservazione nei casi di monoartrite del ginocchio o della caviglia. D'altro canto lo stesso processo può portare a una precoce saldatura delle cartilagini di coniugazione, con conseguente riduzione di sviluppo dei segmenti interessati (questo si osserva tipicamente a livello delle articolazioni temporo-mandibolari con comparsa di micrognatia, e nelle forme ad evoluzione poliarticolare a livello delle mani e dell'avambraccio).

Diagnosi differenziale

La diagnosi di AIG esige l'esclusione di ogni altra causa nota di artropatia congenita o acquisita, compito talora estremamente arduo.

In pratica la diagnosi differenziale dell'Artrite Sistemica va posta sostanzialmente con la settico-piemia, le leucemie, la malattia di Kawasaki e le malattie auto-infiammatorie o febbri periodiche. La diagnosi differenziale delle forme oligo-poliartritiche va posta innanzitutto con il reumatismo articolare acuto (o febbre reumatica). L'artrite che accompagna la malattia da siero e la sindrome di Schonlein-Henoch è facilmente differenziabile in base alle manifestazioni cutanee, nonché alla brevità di decorso. Decorso limitato nel tempo hanno in genere anche le artriti virali, ad eccezione di quella rubeolica (anche dopo vaccinazione), che può avere decorso protratto. Più difficile talora la differenziazione dell'artrite di Lyme, presente in Italia solo in alcune regioni, che può mimare un'oligoartrite persistente.

Nei casi di monoartrite persistente, per l'esclusione di altre cause si deve ricorrere all'esame del liquido sinoviale o, molto più raramente, alla biopsia della membrana sinoviale, da praticarsi in corso di artroscopia, che consente di riconoscere eventuali altre cause di sinovite persistente. Questi accertamenti

sono in grado di escludere (o di diagnosticare) in prima istanza la tubercolosi sinoviale, o le altre meno comuni cause di versamento persistente monoarticolare (artrite piogenica, sinovite post-traumatica, emofilia, sinovite villosa pigmentosa, emangioma sinoviale).

Prognosi

La prognosi dell'AIG dipende sostanzialmente dai seguenti fattori: l'età di esordio della malattia (quanto più precoce l'esordio, tanto maggiori i rischi che lo sviluppo del bambino ne sia negativamente influenzato), la variante clinica (più grave per la forma sistemica, poliartritica e spondilitica; meno grave per le pauciartriche), la modalità di decorso della malattia (più grave per le forme persistentemente attive, meno grave per le forme recidivanti o con tendenza alla remissione), la precocità della diagnosi (in rapporto con un più precoce intervento terapeutico) e la qualità dell'assistenza.

La mortalità per queste malattie è andata progressivamente riducendosi ed è praticamente appannaggio della sola Artrite Sistemica (< 3%), l'exitus essendo dovuto per lo più a infezioni intercorrenti, amiloidosi renale, complicanze iatrogene.

Una grave disabilità (III-IV stadio secondo Steinbrocker) colpisce circa il 20% dei casi sistemici, il 10% dei poliartritici, meno del 2% dei pauciartrici. Una grave compromissione del visus interessa dal 10 al 20% dei soggetti con complicanza oculare. La prognosi visiva è tanto più grave quanto più piccolo è il bambino e quanto più importanti sono le lesioni già presenti al primo controllo oculistico. Una quota non indifferente di pazienti sistemici (circa il 10%) rimane affetta da nanismo.

AIG ed età adulta

Una percentuale non piccola di pazienti affetti da AIG, specialmente le forme oligo-

articolari estese, in età adulta continuano a presentare artrite attiva, sia dal punto di vista clinico che laboratoristico. Mentre le forme oligoarticolari presentano modesta disabilità, questa può essere particolarmente marcata nelle forme poliarticolari siano esse sieropositive o sieronegative e nelle forme sistemiche. In questi casi il pericolo della comparsa di una complicanza secondaria come l'Amiloidosi è purtroppo sempre presente, anche se i nuovi orientamenti terapeutici con farmaci biologici consentono di controllare meglio il destino prima inevitabile di una flogosi cronica persistentemente attiva. È dunque evidente la necessità per lo specialista di assicurare a questi giovani adulti una attenzione particolare, dal punto di vista terapeutico ma soprattutto dal punto di vista psicologico, trattandosi di soggetti già segnati da una malattia che colpisce la età pediatrica e lascia segni profondi sulla autostima e sulla percezione di autosufficienza.

Cenni di terapia

La premessa a una corretta impostazione della terapia è una precisa e dettagliata valutazione del singolo caso, che deve tener conto delle caratteristiche della forma clinica, della durata della malattia, delle possibili complicanze legate all'evoluzione della malattia stessa o alle terapie instaurate, senza trascurare i fattori psicologici sia del bambino o del giovane sia della sua famiglia, che possono talora condizionare l'adesione al trattamento e quindi i suoi risultati.

Preoccupazioni primarie del trattamento del bambino reumatico devono essere il mantenimento o il recupero della funzionalità articolare con opportune tecniche fisiochinesiterapiche in tutte le forme di artrite e la sorveglianza oculistica nelle forme a rischio di complicanze oculari (mediante regolare screening oculistico con lampada a fessura).

Il trattamento farmacologico si avvale prevalentemente dei farmaci analgesici e dei farmaci antinfiammatori non steroi-

dei (FANS), riservando i cortisonici a ben poche e precise situazioni (iridociclite cronica resistente alla terapia topica, Artrite sistemica in fase acuta febbrile). Anche per l'AIG l'intervento tempestivo con i farmaci antireumatici *di fondo* (o "modificanti la malattia", DMARDs) ha assunto un ruolo cruciale, consentendo nella maggior parte dei casi il controllo della malattia e la prevenzione delle sue temibili complicanze, quali la disabilità e i disturbi della

In breve

- Con la denominazione di Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) si intende un gruppo di affezioni caratterizzate da artrite a carico di una o più articolazioni, ad eziologia sconosciuta, che insorge prima del sedicesimo compleanno e che persiste per almeno 6 settimane.
- L'AIG è la più importante malattia reumatica dell'infanzia e dell'adolescenza per impegno medico-sociale.
- Nell'ambito della AIG vengono distinte 6 forme (categorie): alcune di queste sono il corrispettivo di malattie dell'adulto (poliartrite sieropositiva, artrite correlata all'entesite, artrite psoriasica), altre sono peculiari dell'età giovanile (artrite sistemica, poliartrite sieronegativa, oligoartrite).
- Il morbo di Still è chiamato Artrite Sistemica con riferimento alle manifestazioni generali di questa forma: la febbre, il rash, la linfadenosplenomegalia, il frequente interessamento viscerale.
- Impegnative complicanze delle forme più gravi dell'AIG possono essere: alterazioni della crescita generale (nanismo) o segmentarie, disgnazie (in particolare la micrognazia), anchilosi articolari, fratture patologiche da osteoporosi, complicanze oculari, amiloidosi secondaria con rischio di evoluzione verso l'insufficienza renale.
- Particolarmente nei soggetti colpiti da oligoartrite ANA positiva è elevato il rischio di iridociclite cronica, una forma di uveite asintomatica che deve essere riconosciuta il più precocemente possibile attraverso regolari esami di screening oculistico con lampada a fessura.
- Preoccupazioni primarie del trattamento del bambino artritico devono essere il mantenimento o il recupero della funzionalità articolare e la sorveglianza oculistica nelle forme a rischio di complicanze oculari.

crescita. Le terapie di fondo di prima scelta nell'AIG sono il Metotrexato nella maggior parte dei casi con poliartrite e la Sulfasalazina nell'Artrite correlata all'Entesite. Ciclosporina e Immunoglobuline endovenose sono talora usate nell'Artrite Sistemica resistente. Nei casi che non rispondono a queste terapie è indicato il trattamento con Agenti Biologici: importanti risultati si sono ottenuti in particolare con l'Etanercept (il recettore ricombinante del TNF), che è stato il primo agente anti-TNF registrato anche per il trattamento dell'AIG e successivamente con Adalimumab (anticorpo monoclonale anti-TNF). Per l'Artrite Sistemica in fase acuta, cortico-resistente o cortico-dipendente, sono invece indicati gli inibitori dell'interleuchina-1 e dell'interleuchina-6.

Per le forme mono-oligoarticolari è di fondamentale importanza la terapia infiltrativa locale con steroidi ritardo (triamcinolone acetone o esacetone).

Un ruolo sempre importante viene affidato anche alla chirurgia ortopedica, non solo a fini riparativi e sostitutivi, che pensiamo possano ridursi sempre di più, ma anche a fini preventivi (sinovialectomia artroscopica).

Lettere consigliate

Buoncompagni A, Gattorno M, Picco P. *Reumatologia pediatrica*. McGraw-Hill Libri Italia srl, Milano, 1999.

Dannecker GE, Quartier P. Juvenile idiopathic arthritis: classification, clinical presentation and current treatments. *Horm Res*. 2009;72 Suppl 1:4-12.

Fink CW and the Task Force for Classification Criteria. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol* 1995, 22, 1566-9.

Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, Fantini F. Biological therapy with TNF-inhibitors in pediatric rheumatology. Review of the literature and personal experience. *Reumatismo*. 2007;59(3):244-61.

Martini A. JIA in 2011: New takes on categorization and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 10;8:67-8.

Horneff G, Burgos-Vargas R. Juvenile idiopathic arthritis. Subgroup characteristics and comparisons between rheumatoid arthritis-like subgroups and ankylosing spondylitis-like subgroups. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(Suppl 55):S131-8.

Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur A-M, Suarez-Almazor ME, Woo P. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004, 31, 390-2.

Vastert SJ, Kuis W, Grom AA. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:655-64. Review.

Test di autovalutazione

- Quale delle seguenti caratteristiche non rientra nella definizione di Artrite Idiopatica Giovanile:
 - artrite di una o più articolazioni
 - durata di almeno 6 settimane
 - insorgenza prima del 16° compleanno
 - sieronegatività per il fattore reumatoide
 - eziologia sconosciuta
- Per ogni milione di soggetti in età evolutiva, l'incidenza dell'Artrite Idiopatica Giovanile è dell'ordine di:
 - 1 nuovo caso/anno
 - 10 nuovi casi/anno
 - 100 nuovi casi/anno
 - 1000 nuovi casi/anno
- Il morbo di Still equivale a quale delle seguenti forme di Artrite Idiopatica Giovanile:
 - poliartrite sieropositiva per il fattore reumatoide
 - poliartrite sieronegativa per il fattore reumatoide
 - artrite sistemica
 - oligoartrite
 - artrite correlata all'entesite

4. Quale delle seguenti complicanze è più frequente nella forma oligoartritica dell'Artrite Idiopatica Giovanile:
 - a. l'osteoporosi
 - b. l'amiloidosi
 - c. il nanismo
 - d. l'uveite
5. L'artrite correlata all'entesite è l'equivalente nel bambino di quale delle seguenti malattie dell'adulto:
 - a. artrite reumatoide
 - b. sindrome di Reiter
 - c. spondiloartrite indifferenziata
 - d. sindrome di Sjogren

PARTE

IV

Stefano Bombardieri

9 Le connettiviti

9.1 Generalità

Stefano Bombardieri

Il concetto di *malattie diffuse del collagene* è stato utilizzato per la prima volta intorno al 1940 da Paul Klemperer per indicare delle malattie caratterizzate da impegno multiorgano apparentemente eterogeneo e dalla presenza di lesioni istologicamente identiche.

Il termine *connettiviti* viene genericamente utilizzato per indicare una famiglia eterogenea di malattie autoimmuni sistemiche che comprende il lupus eritematoso sistemico, la sindrome di Sjögren, la sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, la sclerosi sistemica, la connettivite mista, le miopatie idiopatiche infiammatorie (polimiosite e dermatomiosite), le sindromi overlap, le vasculiti sistemiche, la policondrite recidivante e la fascite eosinofila.

Tali patologie presentano manifestazioni cliniche ed alterazioni immunitarie distintive, anche se alcuni sintomi o alterazioni di laboratorio possono essere presenti in più affezioni (uno degli esempi più eclatanti è rappresentato dal fenomeno di Raynaud che rappresenta il sintomo di esordio della sclerosi sistemica, ma si osserva nella maggioranza dei pazienti affetti da connettivite mista ed anche in corso di lupus eritematoso sistemico, sindrome di Sjögren, poli-der-

matomiosite, ed in altre malattie autoimmuni).

Le connettiviti sono accomunate da alcune caratteristiche quali la eziologia multifattoriale e la patogenesi autoimmune, la presenza di autoanticorpi, la netta prevalenza (salvo rare eccezioni) nel sesso femminile, il decorso caratterizzato da fasi di remissione e fasi di riacutizzazione.

Nell'ambito di tali affezioni è possibile osservare quadri clinici caratterizzati dalla coesistenza di manifestazioni proprie di entità nosologiche distinte, tali condizioni vengono definite *sindromi overlap*. Accanto ad esse è nota la presenza di connettiviti lievi, dette connettiviti indifferenziate (*undifferentiated connective tissue diseases, UCTD*) che si caratterizzano per la presenza di manifestazioni lievi, la assenza di impegno di organo severo (in particolare impegno renale e neurologico) in associazione alla positività (confermata in almeno due rilevazioni a distanza di almeno 8 settimane) degli anticorpi anti-nucleo. Tali affezioni possono rappresentare le fasi di esordio di altre connettiviti (nel 25% dei casi circa) ma nella maggior parte dei casi rimangono tali ed hanno una ottima prognosi in termini di sopravvivenza e qualità della vita.

9.2 Il lupus eritematoso sistemico (LES)

Marta Mosca, Linda Carli, Stefano Bombardieri

Definizione

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia infiammatoria, cronica, ad eziologia multifattoriale e patogenesi autoimmune. Il LES è il prototipo delle malattie autoimmuni sistemiche ed è caratterizzato dalla produzione di una ampia varietà di autoanticorpi rivolti contro numerose specificità antigeniche, in particolare contro antigeni nucleari.

Epidemiologia

Il LES è una malattia delle giovani donne, il picco di incidenza si osserva tra i 15 ed i 40 anni, con un rapporto femmine-maschi di 6-10:1. Nelle forme ad esordio pediatrico e tardivo, invece, il rapporto femmine-maschi scende a 2:1.

La malattia ha una prevalenza che varia da 10 a 122 casi su 100.000 individui e presenta una spiccata variabilità etnica, essendo maggiore negli Afro-Caraibici (120 casi su 100.000 individui), seguiti dagli Asiatici (50 per 100.000 individui), infine dai Caucasici (12.5 casi su 100.000 individui). Similmente è presente una notevole variabilità nel numero di nuovi casi/anno, stimati tra 2 e 10 casi per 100.000 abitanti.

La malattia presenta una aggregazione familiare, con una maggiore frequenza tra parenti di primo grado, ha una concordanza del 25-50% tra gemelli omozigoti e del 5% tra gemelli eterozigoti. Inoltre è stata osservata una aggregazione familiare con altre malattie autoimmuni sistemiche o organo-specifiche (tiroidite au-

toimmune, anemia emolitica, porpora trombocitopenica idiopatica). Tuttavia, nonostante il ruolo della ereditarietà, la maggior parte dei casi di LES appaiono sporadici.

Quadro clinico

Il LES è una malattia molto complessa caratterizzata da manifestazioni cliniche eterogenee, di severità estremamente variabile (Tabella 9.1), il cui decorso si caratterizza

Tabella 9.1 - Prevalenza delle manifestazioni cliniche nel LES nel corso della malattia.

	Min-max (%)
Sintomi costituzionali	70-90%
Artralgie	53-95
Artrite	53-95
Alopecia	11-45
Cute	80-90
Rash malele	39-61
Fotosensibilità	11-45
Sierosite	31-63
Fenomeno di Raynaud	18-58
Impegno renale	31-75
Vasculite	21-50
Impegno neurologico	20-80
Linfoadenopatia	10-59
Impegno gastrointestinale	18-45
Piastrinopenia	7-45
Anemia	30-78
Leucopenia	41-66

per
mis-
vive
han
mar
mal-
dai p
la at
prog

Mar

I
men
sonc
Tali
della
inter
la di
com
in fa
gata
iper
depr
di in

Mar

I
bili
no e
mal-
di L
che
zien
Il lu
mat-
siste
quer
S
man
LES
mal-
spec
muo
lite
9.2)

per la alternanza di fasi di attività e fasi di remissione. Con il miglioramento della sopravvivenza a lungo termine, nel quadro clinico hanno acquisito un posto di rilievo anche manifestazioni legate al danno prodotto dalla malattia e dalle terapie assunte cronicamente dai pazienti e comorbidità, quali per esempio la aterosclerosi precoce, che condizionano la prognosi dei pazienti.

Manifestazioni costituzionali

I sintomi costituzionali più frequentemente presentati dai pazienti affetti da LES sono la astenia, il calo ponderale e la febbre. Tali sintomi sono spesso presenti all'esordio della malattia e spesso sono attribuiti a fatti intercorrenti, determinando dei ritardi nella diagnosi. La astenia è un sintomo molto comune e molto debilitante presente anche in fasi di remissione di malattia. La febbre legata al LES di solito non è elevata; in caso di iperpiressia persistente, in soggetti immuno-depressi, è importante escludere la presenza di infezioni concomitanti.

Manifestazioni mucocutanee

Le manifestazioni mucocutanee osservabili in corso di LES sono molteplici e possono essere presenti in qualsiasi momento della malattia. L'impegno mucocutaneo in corso di LES è estremamente frequente e si stima che nel corso della malattia l'80-90% dei pazienti presenti delle manifestazioni cutanee. Il lupus cutaneo (cutaneous lupus erythematosus, CLE), in assenza di manifestazioni sistemiche, potrebbe essere 2-3 volte più frequente del LES stesso.

Secondo la classificazione di Gillian le manifestazioni mucocutanee associate al LES possono essere distinte in (i) lesioni malattia-specifiche, (ii) lesioni non malattia-specifiche, queste ultime includono le lesioni mucose, la alopecia non cicatriziale, la vasculite cutanea ed altre manifestazioni (Tabella 9.2). La incidenza delle diverse manifestazio-

Tabella 9.2 – Classificazione delle lesioni cutanee (secondo Gillian).

Lesioni LE specifiche

Lupus cutaneo cronico (discoide)
Lupus discoide "classico"
Localizzato
Generalizzato
Ipertrofico (verruccoso)
Panniculite
Lupus eritematoso mucoso
Lupus tumidus
Lupus pernio
Overlap lupus discoide- lichen planus
Lupus cutaneo subacuto
Anulare
Papulosquamoso
Lupus cutaneo acuto
Localizzato, rash malare
Generalizzato: eritema diffuso, bolloso.

Lesioni non LE specifiche

Malattia vascolare
Vasculite
Leucocitoclastica (porpora palpabile, orticaria vasculite)
Periarteritis nodosa-like
Vasculopatia
Teleangiectasia periungueale
Livedo reticularis
Tromboflebite
Fenomeno di Raynaud
Erytromelalgia
Alopecia non cicatriziale
Lupus "hair"
Telogen effluvium
Alopecia areate
Sclerodattilia
Noduli reumatoidi
Calcinosi cutanea
Lesioni bollose non LE specifiche
Epidermolisi bollosa acquisita
Lesioni bollose dermatite erpetiforme-like
Pemfigo eritematoso
Pemfigoide bolloso
Porfiria cutanea tarda
Orticaria
Mucinosi papulonodulare
Anetoderma/cutis laxa
Acanthosi nigricans
Erythema multiforme
Ulcere arti inferiori
Lichen planus

ni cutanee in pazienti affetti da LES è riportata in tabella 9.3.

Tabella 9.3 – Incidenza delle manifestazioni cutanee in pazienti affetti da LES: dati della letteratura.

Manifestazione	Incidenza (%)
Lupus cutaneo acuto (ACLE)	
Rash malare	20-60
Rash morbilliforme diffuso fotosensibile	35-60
Lupus cutaneo subacuto	7-27
Lesioni psoriasiformi	50
Lesioni anulari policicliche	50
Lupus cutaneo discoide	15-30
Panniculite	2
Lesioni vascolari	50-75
Teleangectasie	45-65
Vasculite del derma	10-20
Lesioni orticarioidi	10
Tromboflebiti	5-10
Fenomeno di Raynaud	15-20
Livido reticularis	10
Ulcere croniche	2-8
Noduli reumatoidi	5-10
Gangrena periferica	15
Alopecia	40-70
Frontale (lupus hair)	
Diffusa (non cicatriziale)	
Sclerodattilia	10
Ulcere orali	7-40
Lesioni mucose	7
Anomalie pigmentarie	8
Lesioni bollose	2
Calcinosi cutanea	Rara

Le lesioni malattia specifiche sono a loro volta distinte in (i) lupus cutaneo acuto (*acute cutaneous lupus erythematosus*, ACLE), (ii) lupus cutaneo subacuto (*subacute cutaneous lupus erythematosus*, SCLE) e (iii) lupus cutaneo cronico (*chronic cutaneous lupus erythematosus*, CCLE).

La manifestazione tipica del lupus cutaneo acuto è il cosiddetto rash malare o a farfalla, lesione eritematosa edematosa localizzata nelle regioni malari e sul dorso del naso. Il rash malare è spesso scatenato dalla esposizione alla

luce solare. Un'altra manifestazione del lupus cutaneo acuto è l'eritema morbilliforme diffuso. Ambedue le forme si osservano in associazione con il lupus sistemico. Generalmente evolvono senza lasciare esiti o con una modesta iperpigmentazione cutanea.

Le lesioni caratteristiche del lupus cutaneo subacuto sono localizzate nelle aree fotosposte (spalle, braccia, tronco, collo) e spesso si associano alla presenza di anticorpi anti-Ro/SSA. Le lesioni possono essere anulari (lupus subacuto anulare policiclico) o costituite da placche papulosquamose (lupus subacuto psoriasiforme). In alcuni casi tali lesioni si estendono e possono confluire, generalmente evolvono senza esito cicatriziale ma possono lasciare aree di alterata pigmentazione cutanea.

La forma più comune di lupus cutaneo cronico è il lupus discoide caratterizzato da placche eritematose, rotondeggianti, a margini ben definiti ed infiltrate. Tali lesioni si localizzano tipicamente al cuoio capelluto, al volto, dietro le orecchie e sul collo e possono essere presenti in aree non fotosposte. Le lesioni possono evolvere con una area eritematosa indurata attiva all'esterno ed una area centrale di atrofia cicatriziale irreversibile. Il lupus discoide può essere distinto in localizzato quando presente esclusivamente su testa e collo o generalizzato quando si estende sopra e sotto il collo.

Una manifestazione frequentemente presente è la alopecia che può essere cicatriziale (legata alla presenza di lesioni discoidi sul cuoio capelluto) o non cicatriziale. La alopecia non cicatriziale, reversibile, si associa a riacutizzazioni di malattia ma può essere osservata anche alcune settimane dopo una riacutizzazione. Durante una riacutizzazione della malattia è possibile osservare la comparsa di una altra forma di alopecia, i cosiddetti "lupus hair", caratterizzata dalla comparsa di capelli sottili ed indeboliti localizzati soprattutto anteriormente.

Lesioni mucose possono essere osservate più comunemente nel cavo orale, ma anche

nel naso e nei genitali e sono tipicamente non dolenti.

Altre manifestazioni cutanee includono la vasculite che si può associare alla comparsa di ulcere cutanee e la cosiddetta *livedo reticularis*. Quest'ultima consiste in una marezza violacea o bluastra della cute a forma di reticolo, in genere a carico della cute degli arti e si osserva spesso in associazione alla positività degli anticorpi anti-fosfolipidi.

Sistema muscoloscheletrico

L'impegno articolare nel LES è caratterizzato dalla presenza di artrite o artralgie. Generalmente si tratta di una artrite simmetrica, non erosiva che interessa le piccole articolazioni delle mani, i polsi e le ginocchia. Generalmente la artrite in corso di LES non si associa alla comparsa di deformità. Esistono però due forme di artrite deformante, corrispondenti all'artropatia di Jaccoud e alla poliartrite in corso di Rhupus. L'artropatia di Jaccoud può interessare dal 10 al 35% dei pazienti con LES. Le deformità sono dovute alla lassità di capsule articolari, tendini e legamenti, risultante in una instabilità delle articolazioni. Il distretto più frequentemente interessato è rappresentato dalle mani, in cui possono stabilirsi deviazioni ulnare delle articolazioni metacarpofalangee fino a deformità a collo di cigno, en boutonnière e a "Z". Le sublussazioni sono inizialmente reversibili, ma, in seguito alla fibrosi di capsule articolari e legamenti, possono divenire permanenti. L'artropatia in corso di Rhupus corrisponde ad una poliartrite erosiva simmetrica, in cui le erosioni possono esser dovute non solo alla stessa sinovite, ma anche allo sfregamento cronico sulla corticale ossea di tendini e capsule articolari infiammati e alle alterate meccaniche articolari conseguenti alla sublussazione.

Mialgie sono presenti frequentemente e si associano alla presenza di riacutizzazione di malattia insieme a sintomi costituzionali. Una franca miosite si osserva raramente e

può avere caratteristiche istologiche che includono atrofia muscolare, inclusioni microtubulari, infiltrato di cellule mononucleate e necrosi fibrillare. Essa si associa ad incremento degli enzimi muscolari generalmente non molto marcato e a tipiche alterazioni elettromiografiche.

Circa il 22% dei pazienti affetti da LES soffre di fibromialgia, più comune nella popolazione caucasica e in pazienti con disturbi ansiosi e della sfera affettiva; tale condizione partecipa alla compromissione della qualità di vita nei pazienti con LES.

Nel 5-10% dei pazienti si osserva la comparsa di osteonecrosi (testa del femore, teste omerali, ossa carpali e metacarpi) che può essere correlata all'uso di corticosteroidi, alla presenza di vasculite dei piccoli vasi o alla presenza di anticorpi anti-fosfolipidi.

Rene

L'incidenza di impegno renale in corso di LES è stimata intorno al 50% (range 20- 80% nelle differenti casistiche), e rappresenta un importante fattore prognostico per l'evoluzione della malattia. La classificazione della nefrite lupica (LN) formulata dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) distingue 6 differenti tipi di glomerulonefrite. In **tabella 9.4** sono riportate le classi OMS e le manifestazioni cliniche e alterazioni di laboratorio che ad esse più spesso si associano.

Al fine di individuare precocemente la presenza di impegno renale in corso di LES, i pazienti devono eseguire regolarmente l'esame delle urine e della funzionalità renale e, in caso di sospetto, la valutazione della proteinuria delle 24 ore. La biopsia renale rappresenta una indagine estremamente importante in quanto fornisce utili indicazioni relative non solo al tipo di glomerulonefrite, ma anche alla sua attività e quindi rappresenta una guida per la terapia. Non esistono indicazioni precise in merito alla ripetizione della biopsia renale dopo il trattamento, nel-

Tabella 9.4 - Classificazione OMS della glomerulonefrite lupica e associazioni cliniche.

Classe I, malattia glomerulare minima. Assenza di alterazioni glomerulari in microscopia ottica	Assenza di alterazioni cliniche e nelle indagini di laboratorio
Classe II, glomerulonefrite mesangiale. Espansione mesangiale, ipercellularità, incremento della matrice e deposizione di immuno-complessi	Lieve proteinuria, modeste alterazioni del sedimento urinario
Classe III, glomerulonefrite proliferativa focale. Ipercellularità segmentale e necrosi che coinvolgono meno del 50% dei glomeruli; presenza di depositi di immunocomplessi mesangiali e subendoteliali	Proteinuria raramente nefrosica, alterazioni del sedimento urinario. Rara la alterazione della funzione renale
Classe IV, glomerulonefrite proliferativa diffusa. Ipercellularità segmentale e globale, con necrosi e semilune cellulari che coinvolgono oltre il 50% dei glomeruli; sclerosi, atrofia e fibrosi variabili; presenza di depositi di immunocomplessi mesangiali e subendoteliali	Proteinuria spesso nefrosica, ematuria, ipertensione arteriosa, insufficienza renale
Classe V, glomerulonefrite membranosa. Ispessimento generalizzato dei capillari glomerulari; presenza di depositi di immunocomplessi mesangiali e subepiteliali	Sindrome nefrosica. Possibile lenta evoluzione verso la insufficienza renale cronica
Classe VI, sclerosi glomerulare. Glomeruli ialini, atrofia tubulare, fibrosi interstiziale; rari o assenti depositi di immunocomplessi	Insufficienza renale terminale

la maggioranza dei centri questa viene ripetuta in presenza di riacutizzazioni o di forme non responsive alla terapia.

La glomerulonefrite proliferativa diffusa rappresenta la forma di LN più frequentemente osservata e quella che si associa ad una prognosi peggiore. Nonostante la terapia con farmaci immunosoppressori ne abbia modificato la prognosi in modo radicale con un incremento della sopravvivenza renale dal 50% all'80% circa, il 15-20% dei pazienti sviluppa una insufficienza renale cronica e di questi una parte evolve verso la insufficienza renale terminale. I fattori prognostici negativi per la evoluzione della nefrite lupica sono demografici (sesso maschile, razza nera, basso livello socio-economico), clinici (ipertensione, elevata attività di malattia extrarenale, fallimento della terapia nell'indurre la remissione, riacutizzazioni dell'impegno renale, gravidanza), laboratoristici (incremento della creatinina

all'esordio, sindrome nefrosica persistente, ipocomplementemia ingravescente, alti titoli di anticopi anti-dsDNA), istologici (incide di attività molto elevato, lesioni croniche di entità medio-elevata, crescenti cellulari, necrosi fibrinoide). In particolare numerosi studi hanno evidenziato il significato prognostico negativo delle riacutizzazioni renali, fattore che spiega la necessità di proseguire per lunghi periodi la terapia immunosoppressiva di mantenimento dopo la induzione della remissione.

Sistema nervoso

L'impegno del sistema nervoso in corso di LES è una importante causa di mortalità e di morbidità in tale malattia ed ha una prevalenza variabile tra il 20 e l'80% nelle differenti casistiche. Numerose terminologie sono state utilizzate per indicare questo particolare sottogruppo di manifestazioni. Attualmente

la definizione di Lupus Eritematoso Sistemico Neuro-Psichiatrico (LES NP) è quella più ampiamente utilizzata in quanto meglio descrive lo spettro di manifestazioni che possono essere presentate dai pazienti e che vanno da manifestazioni puramente neurologiche a manifestazioni di tipo psichiatrico variamente combinate fra loro.

Il quadro clinico del LES NP è, infatti, estremamente variabile e comprende manifestazioni più tipicamente neurologiche a carico del sistema nervoso centrale o periferico, quali cefalea, convulsioni, accidenti cerebrovascolari, e manifestazioni psichiatriche quali sindromi depressive, psicosi, disturbi dell'affettività e delle funzioni cognitive, presenti singolarmente o variamente combinate fra di loro. Le manifestazioni neuropsichiatriche in corso di LES possono presentarsi come singoli eventi o come eventi multipli, in qualsiasi momento durante il corso della malattia. Circa il 40% delle manifestazioni neuropsichiatriche si sviluppa prima della comparsa del LES o al momento della diagnosi, mentre circa il 63% compare durante il primo anno di malattia.

In genere le manifestazioni del sistema nervoso centrale sono più frequenti rispetto a quelle del sistema nervoso periferico, ed i disturbi diffusi (ad es. psicosi o depressione)

sono più comuni di quelli focali (es. ictus o mielite trasversa).

La prognosi dei pazienti si modifica ampiamente dopo una manifestazione neuropsichiatrica, infatti anche se non tutti gli Autori sono concordi a questo riguardo, numerosi studi hanno riportato un aumento della mortalità nei pazienti affetti da LES NP.

Il LES NP presenta ancora oggi numerosi problemi di inquadramento diagnostico. Una possibile spiegazione risiede certamente nella assenza, fino a tempi recenti, di criteri classificativi comunemente utilizzati dalla comunità scientifica. Allo scopo di creare un maggiore ordine nell'argomento, è stato sviluppato un set di criteri classificativi da parte di un comitato di esperti patrocinato dalla American College of Rheumatology (ACR). La nomenclatura proposta dalla ACR rappresenta il primo passo verso una classificazione del LES NP, standardizzata ed accettata a livello internazionale.

Questa nomenclatura comprende la definizione di "casi" (case definitions) relativamente a 19 sindromi neuropsichiatriche osservabili nel LES (Tabella 9.5), ma anche criteri di esclusione e le indagini necessarie per giungere alla diagnosi.

Un altro aspetto controverso nel LES NP riguarda i meccanismi patogenetici coinvolti.

Tabella 9.5 – Sindromi neuropsichiatriche in corso di LES in accordo con la nomenclatura ACR.

Sistema nervoso centrale	Sistema nervoso periferico
Manifestazioni neurologiche <ul style="list-style-type: none"> • Meningite asettica • Malattie cerebrovascolari • Sindrome demielinizzante • Cefalea • Disordini del movimento • Mielopatia • Convulsioni • Myasthenia gravis Manifestazioni psichiatriche <ul style="list-style-type: none"> • Stato confusionale acuto • Disturbi di ansia • Disfunzione cognitiva • Disturbi umore • Psicosi 	<ul style="list-style-type: none"> • Poliradicolonevrite demielinizzante acuta • Disordini autonomici • Mono/polineuropatia • Neuropatia nervi cranici • Plessopatia

Gli eventi neuropsichiatrici, infatti, possono dipendere dalla attività di malattia, dal danno conseguente ad una pregressa attività o dalla terapia.

I meccanismi attraverso cui il LES può determinare direttamente delle manifestazioni neuropsichiatriche sono a loro volta molteplici e comprendono la ischemia (infiammatoria e non infiammatoria), l'effetto locale di citochine e la azione diretta di autoanticorpi. Nel siero e nel liquido cerebrospinale dei pazienti con LES NP sono stati individuati almeno 20 tipi diversi di anticorpi, diretti sia verso antigeni specifici del cervello, che verso antigeni sistemici. In particolare, gli anticorpi anti-proteina P ribosomiale appaiono associati sia con la depressione che con la psicosi, mentre gli anticorpi diretti contro il recettore dell'N-metil-D-aspartato (NMDA) e contro il recettore NR2 sembrano correlati con le manifestazioni neuropsichiatriche diffuse.

Ulteriori difficoltà nell'inquadramento del LES neuropsichiatrico derivano anche dal fatto che, al momento, non esiste una tecnica strumentale che possa guidare con certezza il clinico e aiutare nella diagnosi patogenetica e di conseguenza nelle decisioni terapeutiche.

Numerose sono le tecniche di imaging utilizzate per la valutazione dei pazienti con LES e manifestazioni neuropsichiatriche; alcune di queste tecniche forniscono informazioni prevalentemente di natura morfologica (TC e RMN), mentre altre forniscono informazioni di tipo funzionale (angiografia, PET, SPECT). La Risonanza Magnetica Nucleare convenzionale (RMN) è, al momento attuale, la tecnica di scelta per la valutazione dei sintomi neuropsichiatrici nei pazienti con LES. Tale metodica permette di identificare la presenza di modificazioni in circa il 33-100% dei pazienti con manifestazioni neuropsichiatriche evidenti ed in circa il 16-33% dei pazienti senza tali disturbi. I principali quadri evidenziati alla RMN, sono rappresentati da aree di grosse dimensioni di intensità aumentata presenti a livello della sostan-

za bianca, corrispondenti ad aree infartuate o da piccole aree multifocali iperintense localizzate prevalentemente nella sostanza grigia. Accanto alla rilevazione di lesioni focali, la RMN fornisce una analisi quantitativa dell'atrofia cerebrale. Tale indagine, inoltre appare molto utile nel follow-up dei pazienti con LES NP, per valutare la progressione o regressione della malattia.

Sistema cardiovascolare

La forma più comune di impegno cardiaco nel LES è la pericardite che si osserva nel 30% circa dei pazienti. Generalmente il versamento pericardico è modesto e molto raramente si osservano episodi di tamponamento cardiaco. Talvolta la pericardite è asintomatica e viene evidenziata con la esecuzione di indagine ecocardiografica di controllo.

Il coinvolgimento valvolare è caratterizzato dalla presenza di una endocardite verrucosa (detta di Libman-Sacks) che interessa più la valvola mitrale seguita dalla aortica. La presenza di vegetazioni valvolari espone ad un aumentato rischio di endocardite batterica. Raramente tali vegetazioni determinano delle alterazioni emodinamiche tali da determinare insufficienza cardiaca congestizia.

Il coinvolgimento miocardico (miocardite) in corso di LES è raro e la biopsia miocardica può fornire utili indicazioni ai fini diagnostici.

Per quanto molto raramente i pazienti affetti da LES possono presentare anche una arterite coronarica che si presenta con angina o infarto del miocardio e ipertensione polmonare.

Molti studi hanno invece evidenziato come i pazienti affetti da LES presentino una aterosclerosi accelerata; le donne affette da LES, infatti, presentano un rischio di malattia cardiovascolare (CAD) di 50 volte superiore alla popolazione generale perdendo la naturale protezione fornita dagli estrogeni.

Dati recenti suggeriscono che accanto ai tradizionali fattori di rischio cardiovascola-

re, presenti in questi pazienti spesso in età giovanile, la flogosi sistemica e altri fattori immunologici (anticorpi anti-fosfolipidi, anti-cellule endoteliali, anti-LDL ossidate) possano avere un ruolo nel processo e come la malattia rappresenti un fattore di rischio indipendente per CAD.

Apparato respiratorio

L'impegno polmonare in corso di LES è molto comune e generalmente non severo e può coinvolgere non solo i polmoni in senso stretto, ma anche strutture contigue quali il diaframma.

La pleurite si osserva nel 50% circa dei pazienti, generalmente il versamento è modesto e bilaterale. L'impegno del parenchima polmonare include la polmonite non infettiva, la embolia polmonare, e la sindrome del cosiddetto "polmone coartato" (shrinking lung syndrome).

La polmonite lupica acuta viene diagnosticata in soggetti in cui sia stato escluso un fatto infettivo polmonare. L'impegno vascolare polmonare, raro, va dalla emorragia alveolare diffusa, alla ipertensione polmonare, alla malattia tromboembolica.

La sindrome del "polmone coartato" è caratterizzata da una riduzione dei volumi polmonari associata ad una sopraelevazione degli emidiaframmi spesso bilaterale. Tale sindrome è da correlarsi ad una debolezza della muscolatura respiratoria, probabilmente nell'ambito di una miopatia o miosite o fibrosi diaframmatica.

Apparato gastrointestinale e fegato

L'impegno dell'apparato gastrointestinale in corso di LES è generalmente poco considerato, tuttavia spesso i pazienti lamentano sintomi attribuiti al suo coinvolgimento, quali nausea, vomito, dolori addominali, anoressia.

La peritonite è la sierosite clinicamente meno frequente in corso di LES, anche se

studi autoptici ne hanno evidenziato la presenza nel 60% dei pazienti. Il quadro clinico si può caratterizzare per la comparsa di dolore addominale o essere completamente negativo. In alcuni casi può essere presente ascite, sterile all'esame colturale. Una ascite potrebbe essere anche correlabile ad una sindrome nefrosica o a pericardite costrittiva che devono quindi essere escluse.

L'impegno più importante e severo dell'apparato gastrointestinale nel LES è costituito dalla vasculite intestinale. La presentazione può essere estremamente variabile con esordio insidioso o acuto ed andamento benigno e catastrofico. Secondo alcuni autori la vasculite intestinale sarebbe più frequente in soggetti con vasculite periferica, positività del fattore reumatoide, impegno neurologico e piastrinopenia.

L'impegno parenchimale epatico nel LES è abbastanza raro e può consistere nel solo aumento transitorio degli enzimi epatici o in forme più gravi come l'iperplasia nodulare rigenerativa; in associazione con anticorpi anti-fosfolipidi possono presentarsi la sindrome di Budd-Chiari e la trombosi dell'arteria o delle vene epatiche. È descritta una forma di epatite detta "lupoide", che presenta somiglianze con le epatite autoimmuni; la biopsia epatica o la presenza degli anticorpi anti proteina P ribosomiale possono aiutare nella diagnosi differenziale tra le due affezioni.

Occhio

La lesione oculare più frequentemente osservata nel LES è rappresentata da essudati retinici cotonosi, seguiti in ordine di frequenza da coinvolgimento corneale e congiuntivale. In caso di associazione con sindrome di Sjögren potranno essere presenti le manifestazioni oculari caratteristiche di tale malattia. Infine i pazienti affetti da LES possono presentare danno retinico da correlarsi alla terapia prolungata con farmaci antimalarici che impone la esecuzione di controlli regolari.

Alterazioni ematologiche

Le anomalie ematologiche sono molto frequenti e possono interessare tutti gli elementi cellulari del sangue.

La anemia può essere emolitica (meno del 10% dei pazienti) o non emolitica, correlabile alla malattia infiammatoria cronica (oltre 80% dei pazienti). I pazienti affetti da LES possono presentare una positività del test di Coombs anche in assenza di emolisi.

La leucopenia è osservabile in oltre il 50% dei pazienti, può essere correlabile alla malattia ma rappresentare un effetto collaterale ai farmaci immunosoppressori. La linfopenia è più comune della neutropenia.

La piastrinopenia nel LES è molto variabile e può essere molto grave (1000 piastrine), può essere cronica (di solito non molto severa) o acuta.

Altre alterazioni di laboratorio

Essendo il LES una malattia infiammatoria cronica, è spesso osservabile un incremento della velocità di eritrosedimentazione (VES) che tuttavia non rappresenta necessariamente una indicazione di attività di malattia potendo essere persistentemente elevata nel tempo. Al contrario i valori di Proteina C reattiva sono nella norma anche in caso di riacutizzazione della malattia; pertanto un incremento di tale parametro può essere un indicatore di infezione. Altri parametri ema-

tochimici frequentemente riscontrabili nei pazienti con LES sono l'ipergammaglobulinemia (per la stimolazione della risposta immunitaria B mediata) e l'ipocomplementemia (per il consumo in seguito ad iperattivazione).

Altre alterazioni ematologiche sono correlabili all'eventuale impegno di organo, come per esempio la sindrome nefrosica in pazienti con impegno renale.

Autoanticorpi

Una caratteristica del LES è la presenza di una ampia varietà di autoanticorpi diretti contro antigeni nucleari, i cosiddetti anticorpi antinucleo. La ricerca degli autoanticorpi e la loro caratterizzazione fornisce delle importanti indicazioni di tipo diagnostico, prognostico e nella valutazione della attività di malattia. Infatti alcune specificità anticorpali si associano frequentemente a particolari manifestazioni di organo ed il loro titolo alla presenza di attività di malattia. In **tabella 9.6** sono riportate i principali anticorpi antinucleo, le loro associazioni cliniche e la relazione con la attività di malattia.

Nel 30-40% dei pazienti affetti da LES si osserva la positività degli anticorpi antifosfolipidi non necessariamente associata alla presenza di una sindrome da anticorpi antifosfolipidi.

Esistono infine gli anticorpi anti-C1q, diretti contro la frazione C1q del comple-

Tabella 9.6 - Anticorpi antinucleo: correlazione con manifestazioni cliniche ed attività di malattia.

	Frequenza	Associazioni	Correlazione con attività
Anticorpi antinucleo (ANA)	> 90%	Non specifico	Nessuna
Anticorpi anti-dsDNA	40-60	Impegno renale	Associazione con riacutizzazione
Anticorpi anti RNP	30-40	Raynaud	Nessuna
Anticorpi anti-Ro/SSA	30-40	Sindrome secca, fotosensibilità, lupus subacuto, lupus neonatale	Nessuna
Anticorpi anti-La/SSB	10	Sindrome secca, fotosensibilità, lupus subacuto, lupus neonatale	Nessuna

mento. Tale peptide, insieme al C1r e al C1s, costituisce la proteina C1, componente fondamentale della via di attivazione classica del complemento. Il C1q è in grado di legarsi alla frazione Fc degli anticorpi, ma solo dopo che questi hanno legato l'antigene (sia esso esogeno o self). Una volta che il C1q si è legato, i peptidi C1r e C1s vengono clivati e rilasciati, attivando così la via classica del complemento. Inoltre, esso sembra necessario per eliminare autoantigeni nucleari potenzialmente dannosi rilasciati da cellule apoptotiche. Gli anticorpi anti-C1q sono frequentemente rilevabili in pazienti con glomerulonefrite lupica. Essi sembrano rivestire un ruolo nell'amplificare il danno glomerulare; inoltre, inibendo la funzione del C1q, comprometterebbero la clearance degli autoantigeni nucleari, favorendo così la formazione di autoanticorpi patogeni, come gli anti-dsDNA.

Eziopatogenesi

Il LES è una malattia ad eziologia multifattoriale ed è il risultato della interazione di numerosi fattori. I fattori eziologici principali sono genetici, ormonali ed ambientali.

L'importanza dei fattori genetici è suggerita dalla familiarità, dalla concordanza tra gemelli omozigoti e dalla differente prevalenza etnica della malattia. È verosimile che i geni coinvolti nel LES siano numerosi e che abbiano un ruolo in differenti processi immunitari. Studi di popolazione hanno evidenziato una associazione tra i LES e gli antigeni di istocompatibilità HLA DR2 e HLA DR3, che si associano ad un rischio relativo di sviluppare la malattia che varia da 2 a 5. Una delle alterazioni più studiate riguarda i deficit ereditari di fattori del complemento, in particolare il deficit omozigote di C4a. Tali deficit, infatti, si associano ad una difettosa eliminazione degli immunocomplessi e delle cellule apoptotiche e questo può determinare una stimolazione cronica del sistema immunitario.

La maggiore incidenza del LES in donne in età fertile evidenzia il ruolo degli ormoni sessuali. Studi condotti su modelli animali di malattia hanno evidenziato come la castrazione abbia un ruolo nel modificare l'evoluzione della stessa. In generale gli estrogeni tendono ad attivare la risposta immunitaria, mentre il testosterone ha un effetto inibitorio. I pazienti maschi affetti da LES hanno elevati livelli plasmatici di 16-alfa idrossiestrone e ridotto testosterone e i pazienti con Klinefelter possono sviluppare la malattia.

Tra i fattori ambientali, sono chiamati in causa i raggi ultravioletti (in grado di scatenare o riattivare la malattia), farmaci, virus. Studi recenti hanno evidenziato una aumentata incidenza di infezione da virus di Epstein Barr tra i pazienti affetti da LES, sollevando la ipotesi che alcuni virus possano agire da *trigger* della malattia in soggetti geneticamente predisposti.

Tali fattori eziologici agiscono determinando la comparsa delle alterazioni immunologiche osservabili nel LES che sono la disfunzione dei linfociti T, la attivazione dei linfociti B e la alterata produzione di citochine.

I principali meccanismi di danno che si osservano nel LES, sono rappresentati dal danno mediato da immunocomplessi circolanti e *in situ* (es impegno renale), il danno prodotto direttamente dagli autoanticorpi (es anemia emolitica) e dagli effetti funzionali degli anticorpi (es anticorpi anti-fosfolipidi e coagulazione).

Diagnosi

In considerazione della estrema varietà di manifestazioni cliniche presentate dal LES, la comunità scientifica ha sviluppato, come per molte altre malattie autoimmuni sistemiche, dei criteri classificativi; pur non trattandosi di criteri diagnostici certamente rappresentano una guida per la diagnosi della malattia che rimane comunque legata alla esperienza e sensibilità del clinico.

Tabella 9.7 – Criteri classificativi per il lupus eritematoso sistemico.

	Criteri 1982	Criteri 1997
1	Rash malare	Rash malare
2	Rash discoide	Rash discoide
3	Fotosensibilità	Fotosensibilità
4	Aftosi orale	Aftosi orale
5	Artrite	Artrite
6	Pleurite/ pericardite	Pleurite/pericardite
7	Impegno renale	Impegno renale
8	Impegno neurologico	Impegno neurologico
9	Alterazioni ematologiche	Alterazioni ematologiche
10	Alterazioni immunologiche: cellule LE, falsa positività STS (Test Sierologici per la Sifilide), anti-dsDNA, anti-Sm	Alterazioni immunologiche: aCL o LA o falsa positività STS (Test Sierologici per la Sifilide), anti-dsDNA, anti-Sm
11	Anticorpi antinucleo	Anticorpi antinucleo

In particolare i criteri classificativi per il LES sono stati sottoposti a numerose revisioni volte ad incrementarne la sensibilità e la specificità e ad adattarli alle nuove acquisizioni relative alle specificità anticorpali. I criteri attualmente utilizzati sono quelli proposti nel 1982 dall'American College of Rheumatology (ACR) e rivisti nel 1997 (Tabella 9.7). La diagnosi di LES è possibile in presenza, anche non simultanea, di 4 su 11 criteri. Accanto a tali criteri validati e universalmente utilizzati in trias clinici ed in studi prospettici, sono stati proposti dei criteri puramente clinici, basati sulla esperienza e non validati (Tabella 9.8) che

suggeriscono alcune delle manifestazioni cliniche ed alterazioni di laboratorio che, quando presenti, potrebbero indurre il medico ad eseguire indagini supplementari nel sospetto di LES o di malattia autoimmune sistemica. È tuttavia da ricordare che tali criteri non costituiscono assolutamente una alternativa ai criteri ACR da utilizzare per la comunicazione scientifica.

Prognosi

Negli ultimi 50 anni la prognosi dei pazienti affetti da LES è cambiata in modo radicale con un incremento della sopravvivenza a 10 anni dal 45% degli anni 50 all'attuale 80-90%. Tale miglioramento è da correlarsi a diversi fattori, quali l'introduzione di farmaci immunosoppressori e la definizione di adeguati protocolli terapeutici, ma anche una diagnosi e terapia precoce. Tuttavia, sono presenti una serie di comorbidità (diabete, ipertensione, elevata incidenza di malattie cardiovascolari, osteoporosi) in parte legate alla malattia ed in parte alle terapie necessarie per il suo controllo che possono condizionare la sopravvivenza, la prognosi e la qualità della vita dei pazienti.

Tabella 9.8 – Criteri di Hughes per la diagnosi di LES.

Dolori articolari giovanili
Cefalea in giovane età
Febbricola e linfadenopatie in età giovanile
Gravi reazioni cutanee a punture di insetti
Poliabortività
Allergia a sulfamidici
Agorafobia
Tenosinoviti flessori delle dita
Riacutizzazioni premestruali
Storia familiare di malattie autoimmuni
Test di Schirmer positivo
Riduzione borderline di C4
Incremento VES con PCR negativa
Linfopenia

Molti studi hanno evidenziato la presenza di un pattern bimodale di mortalità nel LES. Nei primi 5 anni di malattia le principali cause di morte dei pazienti sono costituite dalla attività di malattia e dalle infezioni secondarie alla intensa terapia immunosoppressiva. Nel corso del follow up, invece, le principali cause di morte sono rappresentate da malattie cardiovascolari, tumori, e danno accumulato (per esempio la insufficienza renale cronica).

Nonostante il LES sia una malattia cronica, e sia da considerarsi non curabile, i pazienti hanno periodi prolungati di remissione nel corso dei quali non presentano attività di malattia e talvolta si associano a negativizzazione degli autoanticorpi.

Cenni di terapia

Il LES è una malattia sistemica, caratterizzata da una ampia varietà di manifestazioni cliniche, da un decorso clinico costituito dall'alternarsi di fasi di attività e fasi di remissione, e dalla possibile presenza di sequele croniche correlabili alla malattia stessa o alle terapie utilizzate per il suo controllo. Tenendo in considerazione tali aspetti, risulta evidente, quindi, come la terapia di tale affezione sia complessa e articolata.

Possiamo riassumere la terapia del LES nei seguenti punti (i) terapia di induzione, che ha lo scopo di ottenere un controllo rapido e persistente della attività di malattia, (ii) terapia preventiva delle riacutizzazioni, (iii) terapia di supporto che ha lo scopo di ridurre la incidenza degli effetti collaterali, di controllare eventuali fattori di rischio coesistenti, di controllare le sequele a lungo termine della malattia e/o dei farmaci.

La prevenzione si basa su poche misure volte essenzialmente ad evitare quei fattori il cui effetto sulla malattia è noto, quali la esposizione ai raggi UV, la assunzione di terapie ormonali, la esecuzione di vaccini vivi attenuati.

La terapia utilizzata nel controllo della attività di malattia si correla essenzialmente al tipo di impegno di organo e alla sua gravità o ai principali meccanismi patogenetici (autoanticorpi, immunocomplessi, anticorpi anti-fosfolipidi). La terapia delle manifestazioni di moderata attività si basa sull'uso di basse dosi di corticosteroidi (0.1-0.2 mg/kg/die) e antimalarici (cloroquina 250 mg/die o idrossicloroquina 400 mg/die). Dati recenti hanno evidenziato come gli antimalarici nel LES sembrano esercitare una consistente azione protettiva sulle riacutizzazioni di malattia e sull'accumulo del danno di malattia e un'azione favorente la sopravvivenza a lungo termine; pertanto il loro utilizzo nella terapia del LES è notevolmente accresciuto e da considerarsi sia in presenza di modesta attività di malattia alla stregua di "terapia di fondo", che in associazione a farmaci immunosoppressori in soggetti con malattia di attività moderata o grave.

La terapia delle manifestazioni di media attività (per esempio artrite, manifestazioni cutanee, sierositi, citopenie) si basa sulla somministrazione di dosi medie di corticosteroidi (0.2- 0.5 mg/kg/die) in associazione ad immunosoppressori quali la azatioprina (1-2 mg/Kg/die), il methotrexate (7.5- 15 mg), la ciclosporina (3.5 mg/kg/die) e il micofenolato mofetile (2-3 gm/die). Le manifestazioni gravi (impegno renale e impegno neurologico o forme refrattarie) vengono trattate con protocolli di induzione basati sull'uso combinato di corticosteroidi a dosaggi elevati (0.5-1 mg/kg/die oppure boli da 500-1000 mg) in associazione a ciclofosfamide (per os 1-2 mg/kg/die; e.v. 1000 mg con scadenza mensile per 6 mesi e quindi trimestrale per almeno due anni oppure 500 mg a scadenza settimanale per un massimo di 6-8 settimane) seguiti da una terapia di mantenimento con farmaci meno tossici quali azatioprina (1-2 mg/kg/die), micofenolato mofetile (2-3 grammi/die), ciclosporina (3.5 mg/kg/die) e methotrexate (range 5-15 mg una volta alla settimana).

Il ruolo dei farmaci biotecnologici nella terapia del LES è tuttora oggetto di studio e discussione.

Il TNF α esercita sia effetti lesivi tramite la sua azione proinfiammatoria, che effetti benefici, modulando la risposta autoimmune. Essendo il LES una malattia in cui la risposta autoimmune causa un danno infiammatorio, la terapia con anti-TNF α potrebbe indurre risultati opposti. In base ai risultati dei trials clinici attualmente disponibili, sembra che i differenti outcomes possano dipendere dal momento in cui il farmaco viene somministrato (timing) e dalla durata del trattamento.

La terapia anti-CD20, invece, andando a bloccare la risposta infiammatoria attivata dai linfociti B, sembra possa avere un ruolo significativo nel trattamento del LES. Infatti, dati derivanti da studi osservazionali volti a trattare forme di malattia refrattarie alla terapia tradizionale hanno mostrato come l'aggiunta di Rituximab alla terapia immunosoppressiva convenzionale, sia in grado di ridurre la attività della malattia in particolare nei confronti dell'interessamento renale, articolare ed ematologico (piastrinopenia) del LES. Tuttavia gli studi registrativi volti a confermare tali risultati, non hanno dimostrato la superiorità del Rituximab sulla terapia di fondo (micofenolato mofetile) né nel trattamento del LES moderato severo né nella nefrite lupica.

Pertanto tale terapia rimane off-label ed utilizzabile in pazienti refrattari alla terapia tradizionale.

La terapia di supporto è estremamente varia e spazia dalla prevenzione della osteoporosi indotta dai corticosteroidi alla terapia del diabete iatrogeno alla prevenzione di fattori di rischio cardiovascolare, quali ipertensione o ipercolesterolemia, al trattamento delle sequele della malattia stessa, ad esempio la dialisi o il trapianto di rene.

Nuovi farmaci attivi in modo selettivo sulla risposta immunitaria sono in via di sviluppo.

In breve

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia cronica, infiammatoria a eziologia multifattoriale e patogenesi autoimmune.

Il LES è una malattia che colpisce tipicamente le donne giovani con un picco di incidenza tra i 20 ed i 40 anni.

Il LES esordisce spesso con manifestazioni costituzionali, con impegno articolare, alterazioni ematologiche ed è caratterizzato dalla presenza di anticorpi anti-nucleo.

Il decorso clinico del LES è caratterizzato dall'alternanza di fasi di remissione e fasi di riacutizzazione. Le manifestazioni cliniche sono numerose e la severità di malattia è molto variabile.

L'impegno renale e neurologico condizionano fortemente la prognosi dei pazienti.

La sopravvivenza a 10 anni è del 90% circa. Le cause principali di morte sono rappresentate, nei primi 5 anni di malattia, dalla attività di malattia e dalle infezioni secondarie alla terapia immunosoppressiva; nelle fasi più avanzate della malattia da eventi cardiovascolari, da tumori e dal danno accumulato. In considerazione della complessità della malattia non esiste una sola terapia del LES. Il trattamento della malattia viene adattato alla severità delle singole manifestazioni e si distingue una terapia di induzione della remissione ed una terapia di mantenimento della remissione.

Letture consigliate

- Klippel JH, Crofford LJ, Stone JH, Weyand CM. Primer on the Rheumatic diseases. Arthritis foundation ed. RG Lahita. Systemic lupus erythematosus. Academic press.
- Dubois. Systemic lupus erythematosus.
- G Pasero, P Marson. Piccola storia delle malattie reumatiche. Edizioni Clinical Experimental Rheumatology.

Test di autovalutazione

1. Quale delle seguenti indagini deve essere eseguita regolarmente per valutare la eventuale presenza di impegno renale nei pazienti affetti da LES?
 - a. esame standard delle urine
 - b. clearance della creatinina
 - c. anticorpi anti-dsDNA

- d. complementemia
 - e. proteinuria delle 24 h
2. Quando è utile eseguire la ricerca di autoanticorpi marcatori di malattia nel paziente con LES?
- a. mai
 - b. solo alla diagnosi
 - c. alla diagnosi e periodicamente durante il follow-up
3. Quando è possibile ad una paziente con LES programmare una gravidanza?
- a. mai
 - b. sempre
 - c. nelle fasi di remissione
 - d. quando la creatininemia è < 2 mg/dl
 - e. quando l'emoglobina è > 8 mg/dl

9.3 La sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi

Maria Gerosa, Pier Luigi Meroni

Introduzione

La Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi (APS) è una patologia autoimmune sistemica autoanticorpo-mediata, caratterizzata da eventi tromboembolici ricorrenti (venosi ed arteriosi), poliabortività e dalla presenza in circolo di anticorpi antifosfolipidi (aPL). La APS è una complessa patologia sistemica, che può manifestarsi con caratteristiche eterogenee, a carico di diversi organi ed apparati. Può essere primitiva (PAPS, Primary Antiphospholipid Syndrome), quando il paziente non presenta altre caratteristiche cliniche e sierologiche di connettivite, oppure essere associata ad altre malattie autoimmuni sistemiche, più frequentemente al Lupus Eritematoso Sistemico (LES) (APS secondaria). Esiste, inoltre, una variante rara (1% dei casi), denominata Sindrome da Antifosfolipidi Catastrofica (CAPS), caratterizzata da una microangiopatia trombotica disseminata, correlata ad una elevata mortalità. Gli aPL sono una famiglia eterogenea di immunoglobuline dirette verso proteine plasmatiche, in particolare la beta2 glicoproteina I (B2GPI), che legandosi ai fosfolipidi a carica negativa, costituisce un complesso che rappresenta il maggior target antigenico di tali anticorpi. Gli aPL sono identificati mediante tre principali tipi di test: ricerca del lupus anticoagulant (LA), ricerca di anticorpi anti-cardiolipina (aCL) e ricerca di anticorpi anti- β 2 glicoproteina I (aB2GPI).

Epidemiologia

La reale incidenza della Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi nella popolazione generale non è completamente nota, dato che non sono attualmente disponibili studi epidemiologici sufficientemente ampi; essa è comunque stimata intorno al 1%. La malattia colpisce prevalentemente i soggetti giovani fra i 20 ed i 40 anni, con una prevalenza nel sesso femminile (5:1). Circa un terzo dei pazienti con LES hanno una positività per anticorpi antifosfolipidi, ma solo il 30% circa di questi sviluppa eventi trombotici. La APS associata a LES assume generalmente un carattere più aggressivo e il rischio di recidive è più alto rispetto alla forma primitiva, per cui la presenza di manifestazioni di APS è considerata un importante fattore prognostico negativo nei pazienti con LES [2,4]. La percentuale di pazienti affetti da APS primitiva che sviluppano un LES conclamato entro 10 anni dalla diagnosi è compresa tra il 2% e l'8% nelle diverse casistiche.

Gli anticorpi antifosfolipidi rappresentano una importante causa di patologia ostetrica, infatti una percentuale compresa tra il 7 e il 25% degli aborti ricorrenti, escluse le cause dovute ad anomalie anatomiche, ormonali o cromosomiche, è dovuta alla loro positività. Le donne in gravidanza con una precedente diagnosi APS hanno inoltre un maggiore rischio di sviluppare preeclampsia o insufficienza placentare.

La mortalità della APS è stimata intorno al 5% ed è principalmente correlata ad eventi tromboembolici severi (ictus ed IMA), ad infezioni e al rischio emorragico secondario alla terapia anticoagulante. Il tasso di mortalità nei pazienti affetti da APS catastrofica è notevolmente più elevato, con valori compresi tra il 20 e il 50% a seconda dei diversi studi e della terapia somministrata. Anche in questo caso la principale causa di morte è rappresentata da fenomeni tromboembolici cerebrali. Gli anticorpi antifosfolipidi possono essere riscontrati nel 1-5% della popolazione generale senza manifestazioni cliniche di APS e questa frequenza aumenta con l'aumentare dell'età, specialmente se coesistono malattie croniche. Fattori che favoriscono lo sviluppo di anticorpi antifosfolipidi sono le infezioni, in particolare di tipo virale (HCV, EBV, CMV e HIV), ma anche batterico e parassitario, le vaccinazioni, farmaci come alcuni antiaritmici, neurolettici ed estroprogestinici, neoplasie solide ed ematologiche.

Criteri classificativi e manifestazioni cliniche

I primi criteri classificativi sono stati proposti nel 1999 e aggiornati nel 2006 a Sydney (Tabella 9.9).

Per fare diagnosi di APS è necessaria la contemporanea presenza di almeno un criterio clinico e un criterio di laboratorio. Nei criteri di laboratorio sono inclusi la positività a titolo significativo per almeno uno degli antifosfolipidi principali: Lupus Anticoagulante (LA), anticorpi anti-Cardiolipina (aCL) di classe IgG o IgM e anticorpi anti- $\beta 2$ Glicoproteina I ($\beta 2$ GPI) di classe IgG o IgM.

La positività degli anticorpi deve persistere nel tempo, al fine di escludere positività non specifiche e transitorie (come quelle legate a processi infettivi). Tra l'evento clinico e la seconda positività di laboratorio non dovrebbero intercorrere meno di 12 settimane o più di 5 anni.

Tabella 9.9 – Criteri di classificazione per la sindrome da anticorpi antifosfolipidi.

Criteri clinici
Manifestazioni trombotiche
Uno o più episodi di trombosi arteriosa, venosa o dei piccoli vasi in qualsiasi organo o tessuto, confermata mediante imaging, ecodoppler o esame istopatologico, in assenza di evidenti segni di flogosi della parete vasale
Complicanze ostetriche
Una o più morti non spiegabili di feti morfologicamente normali durante o dopo la 10ª settimana di gestazione
Una o più nascite premature di neonati morfologicamente normali prima della 34ª settimana di gestazione per: eclampsia, severa pre-eclampsia o insufficienza placentare
Tre o più aborti spontanei consecutivi non spiegabili prima della 10ª settimana di gestazione, escludendo anomalie anatomiche e ormonali della madre, nonché cause cromosomiche materne e paterni
Criteri di laboratorio
Lupus anticoagulante presente nel plasma in 2 o più determinazioni eseguite ad almeno 12 settimane di distanza l'una dall'altra, ricercati in accordo con le linee guida della Società Internazionale di Trombosi ed Eriostasi
Anticorpi anti-cardiolipina , IgG e/o IgM a titolo medio/alto (>40 GPL o MPL), in 2 o più occasioni, eseguite ad almeno 12 settimane di distanza
Anticorpi anti-$\beta 2$GPI , IgG e/o IgM a titolo medio/alto ($> 99^\circ$ percentile) in due o più occasioni eseguite ad almeno 12 settimane di distanza l'una dall'altra misurati mediante ELISA standardizzato

Le manifestazioni cliniche più tipiche della APS sono gli eventi trombotici arteriosi e/o venosi e le complicanze ostetriche. La trombosi venosa profonda rappresenta in assoluto la manifestazione clinica più frequente. Nella maggior parte dei casi coinvolge il circolo venoso profondo e superficiale degli arti inferiori, ha una elevata incidenza di recidiva in assenza di terapia anticoagulante ed in circa un terzo dei casi è complicata da embolia polmonare, che può esitare in ipertensione arteriosa polmonare e cuore polmonare. La sede che viene più frequentemente colpita da trombosi arteriosa è quella cerebrale, come conseguenza di un evento in situ oppure di un evento cardioembolico. Il quadro clinico è generalmente quello dell'infarto cerebrale con danno a carico dell'area encefalica interessata, il cui corteo sintomatologico è estremamente variabile a seconda dell'estensione del tessuto colpito.

Le complicanze ostetriche rappresentano l'altro gruppo di manifestazioni incluse nei criteri classificativi della APS. Gli aPL sono associati sia a poliabortività precoce che a complicanze tardive, che si verificano nel II o III trimestre di gravidanza. Esse sono riconducibili almeno in parte ad insufficienza placentare con ridotto apporto di nutrienti al feto, il quale può andare incontro ad uno stato di sofferenza cronica, che porta ad un rallentamento della crescita, che in alcuni casi può definitivamente arrestarsi e determinare parto prematuro o morte intra-uterina. Oltre agli eventi trombotici ed alle complicanze ostetriche, diverse altre manifestazioni cliniche sono state associate alla positività per aPL. Le più frequenti sono rappresentate da: valvulopatie, complicanze dermatologiche ed ematologiche e manifestazioni neurologiche. Queste manifestazioni non sono state incluse nei criteri classificativi, perché considerate troppo poco specifiche, o troppo poco frequenti e vengono pertanto definite non-criterio.

Una delle manifestazioni non-criterio più frequente è rappresentata dalla piastrinopenia, definita da una conta piastrinica inferiore a

100-150 x 10⁹/L. Essa è presente in quasi il 20% dei pazienti con APS primaria e in più del 40% pazienti con APS secondaria a LES e può essere legata ad un'aumentata distruzione da parte degli aPL e/o ad un aumento dell'attivazione piastrinica collegata allo stato trombofilico. L'interessamento renale nella APS è spesso misconosciuto. Può essere conseguenza di fenomeni trombotici a livello delle arterie interlobulari, delle arteriole e dei capillari glomerulari, che comportano una lenta ed insidiosa alterazione della funzione renale, che si manifesta con ipertensione, proteinuria, ematuria o insufficienza renale cronica. Il coinvolgimento valvolare rappresenta la manifestazione cardiaca più comune nella APS. Le lesioni più comuni sono rappresentate da vegetazioni e/o ispessimento valvolare e possono essere associate a insufficienza o stenosi. La valvola mitralica è quella più frequentemente coinvolta, seguita dalla valvola aortica. Il coinvolgimento dei vasi coronarici può determinare cardiopatia ischemica, con tutti i possibili quadri clinici ad essa correlati, dall'angina pectoris all'infarto miocardico. Le manifestazioni cutanee più frequenti sono la livedo reticularis e le ulcere cutanee. La livedo reticularis (**Figura 9.1**) consiste in un reticolo



Figura 9.1 – Livedo reticularis.

purpureo che può localizzarsi alle estremità e al tronco ed è dovuta al ristagno di sangue nei capillari superficiali e nelle venule del derma. Le ulcere cutanee sono da ascrivere a fenomeni di microtrombosi a livello dei vasi superficiali del derma.

Una delle complicanze più importanti della APS è rappresentata dal coinvolgimento del sistema nervoso centrale. Oltre all'ictus dovuto a fenomeni trombotici o trombo-embolici coinvolgenti il circolo cerebrale, altre manifestazioni neurologiche descritte in corso di APS sono riassunte nella **tabella 9.10**.

Tabella 9.10 – Manifestazioni neurologiche in corso di APS.

Patologia	Incidenza
Emicrania	20%
Ictus cerebrali	19%
Attacco ischemico transitorio	11%
Epilessia	7%
Demenza multifattoriale	2.5%
Corea	<1%
Encefalopatia acuta	<1%
Amnesia transitoria	<1%
Trombosi venosa cerebrale	<1%
Atassia cerebellare	<1%

Alcuni pazienti con APS possono presentare un interessamento oculare durante la loro storia clinica. Le manifestazioni oculari sono espressione di una patologia vaso-occlusiva. Generalmente il sito di maggior coinvolgimento è il segmento posteriore e la complicanza più grave è rappresentata dall'occlusione della vena o dell'arteria centrale della retina. Il paziente lamenta sintomi come offuscamento della vista, amaurosi, scotomi oppure difetti del campo visivo. Inoltre, la principale causa di cecità nei pazienti con Sindrome è rappresentata dalla neuropatia ottica. Nei pazienti con APS primaria è più frequente riscontrare una neurite ottica unilaterale di natura non arteritica ma trombotica, mentre nei soggetti con malattia associata al LES, prevale un quadro di neurite ottica bilaterale di natura infiammatoria.

La forma più grave di APS è la sindrome catastrofica (CAPS), una variante rara (colpisce meno dell'1% dei pazienti con APS) ma gravata da una mortalità del 30-50%. Più del 20% degli episodi di CAPS si sviluppano dopo un processo infettivo. La CAPS si sviluppa in pochi giorni con un coinvolgimento massiccio e diffuso del microcircolo, come microangiopatia trombotica evolutiva associata ad una coagulopatia intravascolare disseminata con interessamento simultaneo di almeno tre organi. L'interessamento renale (80% dei casi) è il più frequente, ma possono essere colpiti anche il polmone, il cuore, la cute e il sistema nervoso centrale (SNC). La presenza di miocardiopatia, di coinvolgimento splenico ed intestinale e piastrinopenia, sono statisticamente associati all'esito. Una diagnosi precoce ed una terapia aggressiva sono vitali per la sopravvivenza dei pazienti affetti da CAPS. Tuttavia la diagnosi tempestiva può essere ostacolata da molteplici fattori tra cui la sepsi, le cui manifestazioni cliniche e i meccanismi fisiopatologici sono in parte sovrapponibili alla sindrome catastrofica.

Diagnosi di laboratorio

Gli aPL sono un gruppo eterogeneo di autoanticorpi, che in realtà non reagiscono direttamente con i fosfolipidi, ma con proteine plasmatiche a carica positiva, che legano con elevata affinità i fosfolipidi anionici. Numerosi antigeni sono stati proposti come bersaglio per gli aPL tra cui la proteina C, la proteina S, l'annessina V e l'annessina A2, l'attivatore tissutale del plasminogeno, la plasmina, i fattori V e XII della coagulazione, tuttavia gli studi più recenti indicano che la reattività degli aPL è nella maggior parte dei casi dovuta ad anticorpi diretti contro la protrombina (PT) e la beta 2 glicoproteina I ($\beta 2\text{GPI}$). Questi anticorpi interferiscono con i fisiologici meccanismi della coagulazione e fibrinolisi e possono

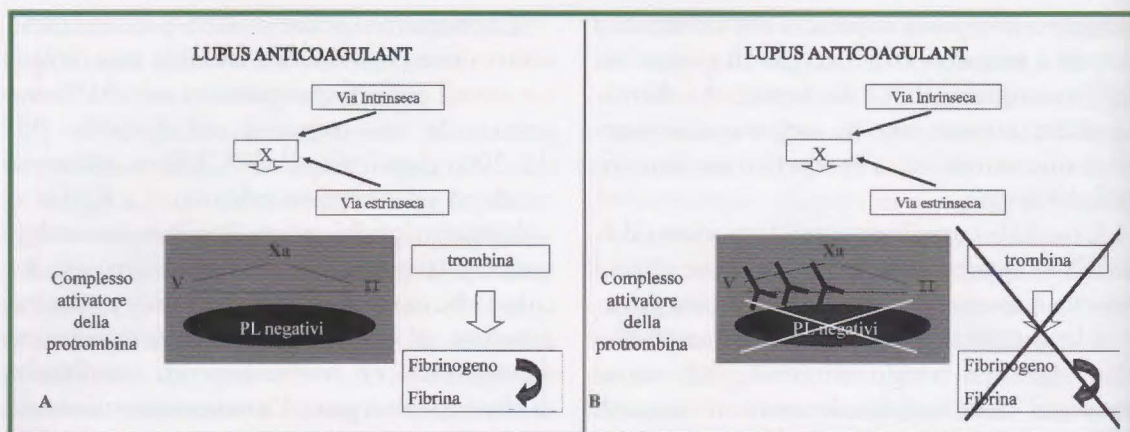


Figura 9.2 – Meccanismo del Lupus Anticoagulante: nei test in vitro che studiano la coagulazione è necessaria la presenza di fosfolipidi a carica negativa che agiscono come cofattori per l'attivazione della trombina che a sua volta attiva la trasformazione del fibrinogeno in fibrina (A). Gli anticorpi legano i fosfolipidi a carica negativa impedendone l'azione di cofattore e conseguentemente impedendo la attivazione della trombina. Questo determina un allungamento del APTT in vitro (B).

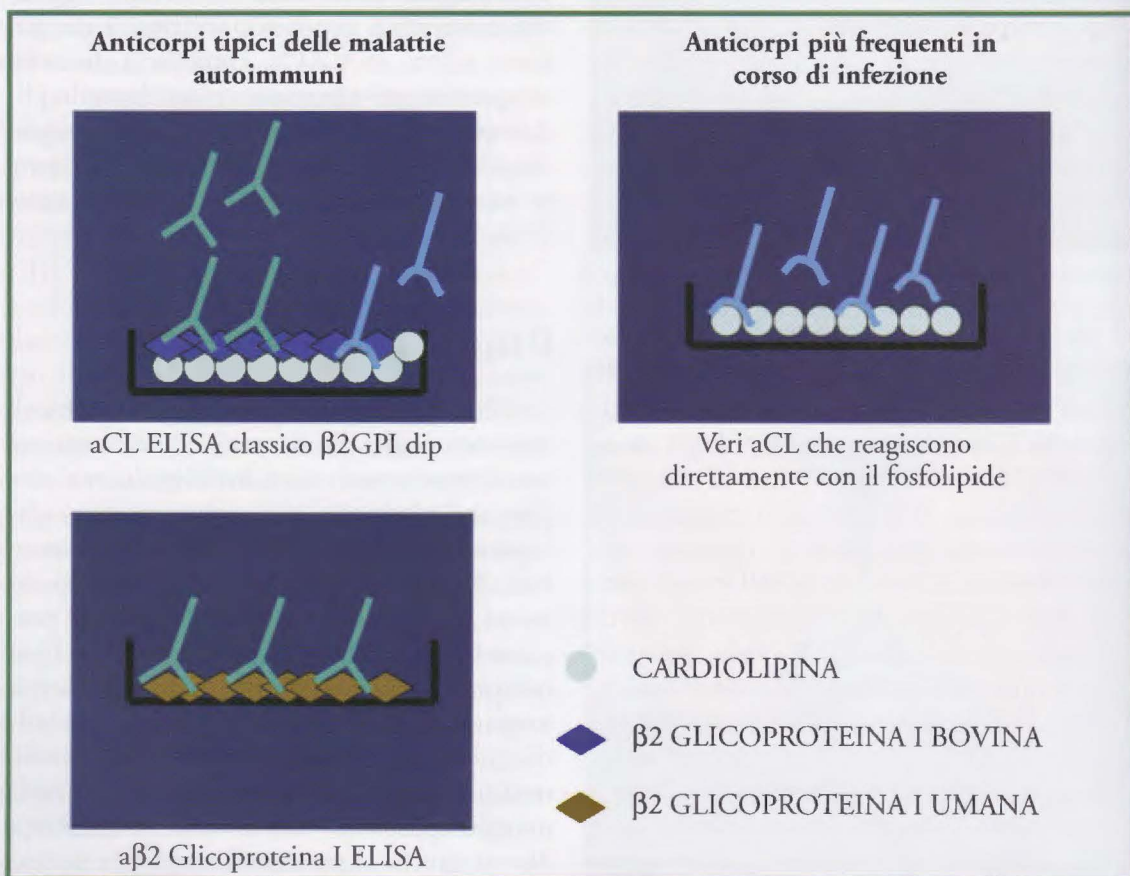


Figura 9.3 – Gli anticorpi antifosfolipidici reagiscono principalmente con la beta2 glicoproteina I che legandosi alla cardiolipina, costituisce un complesso che diventa il sito di legame con l'anticorpo. Il test per anti-β2GPI evidenzia invece anticorpi che riconoscono la proteina direttamente legata a piastre ad alta avidità (test per anti-β2GPI).

alterare la normale funzione di varie cellule come le piastrine, i monociti e le cellule endoteliali.

La presenza degli aPL può essere rilevata da un test coagulometrico (LA) o da test in fase solida (aCL e β 2GPI). I principali aPL di interesse diagnostico sono: Lupus Anticoagulant (LA); Anticorpi Anticardiolipina (aCL); Anticorpi Anti-beta2 glicoproteina I (anti- β 2GPI). Il LA è stato inizialmente identificato nei pazienti con LES. Costituisce una eterogenea popolazione di immunoglobuline, soprattutto isotipi IgG e IgM, che riconoscono preferenzialmente la protrombina. La sua presenza determina un prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivato (PTT) in vitro e, paradossalmente, eventi trombotici in vivo. Il LA misura la capacità da parte degli anticorpi antifosfolipidi di prolungare il tempo di coagulazione nei test fosfolipide-dipendenti (Figura 9.2). La sua determinazione ha elevata specificità ma bassa sensibilità. Gli aCL sono anticorpi che reagiscono con la β 2GPI legata ai fosfolipidi anionici sulla superficie di piastrine ELISA (Figura 9.3). Il test per la ricerca degli anticorpi aCL, descritto nel 1983 come metodo radio-immunologico, dopo pochi anni è stato convertito in metodo immunoenzimatico (ELISA). Nel 1990 è stato osservato che il legame di anticorpi aCL altamente purificati al loro antigene coniugato alla piastra, richiedeva la presenza di una componente del plasma, la β 2GPI. Questa osservazione ha focalizzato l'attenzione sugli anticorpi diretti verso la sola β 2GPI, con conseguente sviluppo di metodiche per il rilevamento diretto di tali anticorpi (Figura 9.3). Negli studi clinici, gli anticorpi anti- β 2GPI sono risultati più specifici per le patologie autoimmuni rispetto al test classico degli anticorpi anticardiolipina. La metodica utilizzata per la ricerca degli anticorpi anti- β 2GPI ha alcuni vantaggi rispetto a quella degli anti-CL, perché risulta meno influenzata dalla presenza di anticorpi di origine infettiva diretti

contro la cardiolipina e non necessita della presenza di "cofattori".

Patogenesi

Diversi studi sperimentali in vivo ed in vitro nell'uomo hanno dimostrato la capacità degli aPL di modulare le funzioni delle cellule coinvolte nella coagulazione (Figura 9.4). Gli aPL riconoscono proteine plasmatiche che possiedono affinità per i fosfolipidi a carica negativa. Gli aPL possono alterare il processo di coagulazione a differenti livelli e attraverso diversi meccanismi. Essi possono interferire con il sistema della proteina C, inducendo una resistenza acquisita alla proteina C attivata e un difetto del sistema proteina C/proteina S. Gli aPL e la β 2GPI possono interferire anche con la via fibrinolitica attraverso la trombomodulina, attivando l'inibitore della fibrinolisi trombina-dipendente. Diversi studi hanno dimostrato il ruolo centrale delle cellule endoteliali, dei monociti, delle piastrine e del complemento nell'indurre trombosi e morte fetale. In particolare gli aPL possono determinare un'attivazione delle cellule endoteliali inducendo una aumentata espressione di *tissue factor*, uno dei principali attivatori della coagulazione e di molecole di adesione cellulare [E-selectina, ICAM-1, VCAM-1] e un'aumentata sintesi e secrezione di citochine proinfiammatorie come l'IL-1b e l'IL-6. L'attivazione endoteliale è associata ad uno stato pro-coagulante e l'adesione endoteliale può indurre un'attivazione leucocitaria e un'attività pro-coagulante nei monociti. Gli aPL possono inoltre interagire con le membrane di piastrine attivate, potenziandone l'attivazione e l'aggregazione.

Per quanto riguarda la patogenesi delle manifestazioni ostetriche, essa non è limitata a fenomeni di trombosi placentare. Gli anticorpi antifosfolipidi si legano al trofoblasto, sia direttamente, sia attraverso la β 2GPI presente sulla superficie, alterando la secrezione di gonadotropina, riducendo

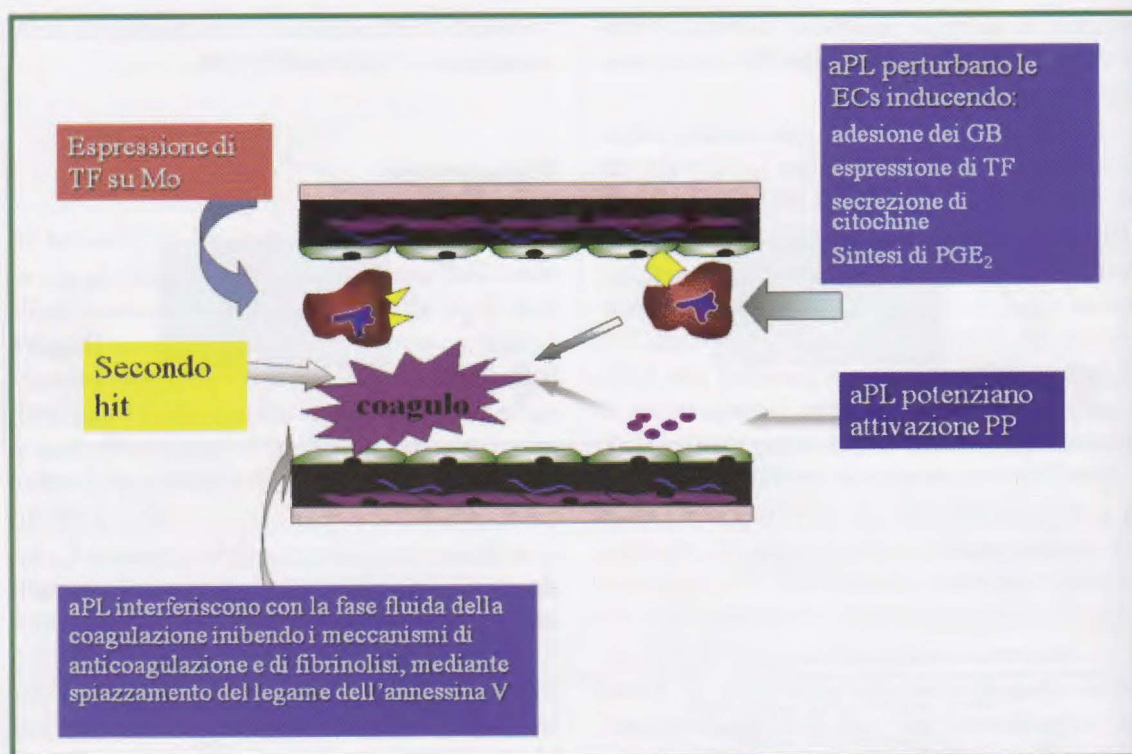


Figura 9.4 – Meccanismi coinvolti nella patogenesi degli eventi trombotici mediati da aPL.

la capacità invasiva del trofoblasto, inducendo l'esposizione di molecole di adesione ed incremento dell'apoptosi: si ipotizza che questi meccanismi contribuiscano alle perdite fetali precoci.

Per spiegare perché eventi trombotici si verificano solo occasionalmente nonostante la presenza persistente di aPL è stata suggerita l'ipotesi del doppio insulto: gli anticorpi aPL (primo insulto) aumentano il rischio di eventi trombotici che avvengono però solo in presenza di un'altra condizione trombofilica (secondo insulto).

Cenni di terapia

La scelta terapeutica in caso di positività per aPL dipende dal tipo di manifestazioni. Sulla base delle caratteristiche cliniche è possibile infatti identificare 4 categorie principali di trattamento: prevenzione se-

condaria in pazienti con pregressa storia di trombosi venosa o arteriosa, terapia in caso di gravidanza, trattamento della microangiopatia trombotica in corso di sindrome catastrofica e profilassi primaria di eventi trombotici nei soggetti aPL positivi e nelle donne con sola storia ostetrica. Le decisioni terapeutiche devono anche tenere conto del profilo sierologico, dell'eventuale associazione con altre malattie autoimmuni sistemiche, in particolare il LES e della presenza di altri fattori di rischio trombofilico o di perdita fetale.

Il trattamento dei pazienti con diagnosi formale di APS è attualmente abbastanza ben codificato, mentre non vi è accordo sull'atteggiamento terapeutico in caso di positività per aPL nei soggetti asintomatici. In particolare è ancora dibattuta l'opportunità di una profilassi primaria degli eventi trombotici nei soggetti asintomatici e nelle donne con sole manifestazioni ostetriche.

Benchè la APS sia una malattia autoimmune sistemica non vi è l'indicazione ad una terapia immunosoppressiva ad eccezione di casi molto particolari resistenti alle terapie convenzionali, ad esempio pazienti con recidive trombotiche nonostante una terapia anticoagulante intensa.

Profilassi secondaria in pazienti con pregressi eventi trombotici

Benchè diversi studi abbiano dimostrato l'efficacia della terapia anticoagulante orale (TAO) nel ridurre il tasso di recidive nei pazienti con APS con pregressa storia di trombosi venosa profonda, esistono ancora diverse questioni aperte, specialmente per quanto riguarda la durata della TAO e l'intensità dell'anticoagulazione. Attualmente viene consigliato l'uso a lungo termine degli anticoagulanti orali e numerosi autori sono concordi nel suggerire che la TAO debba essere mantenuta per tutta la vita, in considerazione dell'alto tasso di recidive alla sospensione della terapia, soprattutto entro i primi 6 mesi. I primi studi in questo senso suggerivano inoltre di mantenere una anticoagulazione intensa con un INR (International normalized ratio) di 3 o superiore. Tale terapia è tuttavia gravata da un elevato rischio di sanguinamento, per cui studi più recenti suggeriscono che un INR tra 2 e 3 può essere ugualmente efficace nella prevenzione delle recidive, con un rischio emorragico minore, specialmente nei pazienti con trombosi venosa e in assenza di positività per il LA. La prevenzione secondaria degli eventi arteriosi è materia ancora più controversa, dato che alcuni studi avevano dimostrato una maggiore efficacia della terapia antiaggregante, mentre altri erano a favore di una TAO. Attualmente la maggior parte degli autori è concorde nel considerare più efficace una intensa anticoagulazione (INR 3-4) nei pazienti con pregressi eventi trombotici arteriosi, eventualmente in associazione alla terapia antiaggregante, raccomandando un'attenta valutazione del

rischio emorragico in ciascun paziente che debba andare incontro a tale terapia.

Profilassi delle complicanze ostetriche

La profilassi delle complicanze in pazienti con diagnosi formale di APS rappresenta la situazione in cui la terapia è meglio standardizzata. Nelle pazienti con APS ostetrica il regime terapeutico consigliato è basato sull'utilizzo di ac acetilsalilico a basso dosaggio (100 mg die) associato a terapia con eparina a basso peso molecolare a dosaggio profilattico (aggiustata per il peso della paziente). In caso di pregresse manifestazioni trombotiche l'eparina a basso peso molecolare deve essere utilizzata a dosaggio terapeutico (aggiustata per il peso della paziente) sempre in associazione all'acido acetilsalilico a basso dosaggio.

Non vi sono invece linee guida ben codificate riguardo l'opportunità di trattamento aPL positivi in soggetti senza una diagnosi formale di APS, come ad esempio nelle donne con anamnesi di 1 o 2 aborti prima della 10 settimana di gestazione oppure donne con piastrinopenia, livedo reticularis, interessamento valvolare o altre manifestazioni non criterio, così come non vi sono protocolli per la terapia in caso di resistenza al trattamento convenzionale.

Profilassi primaria

L'opportunità di una tromboprofilassi nei soggetti aPL positivi asintomatici è ancora materia di dibattito. Benchè gli studi fino ad ora condotti non siano stati in grado di dimostrare l'efficacia di una prevenzione primaria con antiaggregante o anticoagulante a bassa intensità e quindi una terapia indiscriminata con questo tipo di farmaci in tutti i portatori asintomatici di aPL non è attualmente raccomandata, c'è un largo consenso nell'opportunità di una terapia preventiva in quei pazienti a maggior rischio trombotico, come ad es. pazienti con associati fattori di

rischio trombofilico congenito o acquisito o pazienti con associata malattia autoimmune sistemica.

In generale sono considerati a rischio maggiore di sviluppo delle manifestazioni sia vascolari sia ostetriche i soggetti/pazienti con una duplice o triplice positività per i test per gli aPL (si considerano predittive in maniera significativa i test in fase solida - aCL ed anti- β 2GPI - con titolo anticorpale medio/alto).

Lettere consigliate

- Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010; 376:1498-509.
- Cervera R et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1019-27.
- Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7:330-9.
- Biggioggero M, Meroni PL. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Autoimmun Rev* 2010; b9(5):A299-304.
- Meroni PL, Mari D, Monti D, Coppola R, Capri M, Salvioli S et al. Anti-beta 2 glycoprotein I antibodies in centenarians. *Exp Gerontol*. 2004 Oct;39(10):1459-65.
- Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1428-32.
- Fredi M, Tincani A, Yin H, Delgado-Vega AM, Borghi MO, Meroni PL, Alarcón-Riquelme ME. IRF5 is associated with primary antiphospholipid syndrome, but is not a major risk factor. *Arthritis Rheum*. 2010; 62:1201-2.
- Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): update from the 'CAPS Registry'. *Lupus* 2010;19:412.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb and Haemost*. 2006;4:295-306.
- Brandt JT, Triplett DA, Alning B, Scharer I. Cri-

teria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the subcommittee on lupus anticoagulant/antiphospholipid antibody of the scientific and standardization committee of ISTH. *Thromb Haemost* 1995; 74:1185-90.

- Meroni PL, Gerosa M, Raschi E, Scurati S, Grossi C, Borghi MO. Updating on the pathogenetic mechanisms of the antiphospholipid antibodies-associated pregnancy loss. *Clinic Rev Immunol*. 2008; 34:332-37.
- Gerosa M, Chighzola C, Meroni PL. Aspirin in asymptomatic patients confirmed positivity of antiphospholipid antibodies? Yes (in some cases). *Intern Emerg Med*. 2008;3:201-3.
- Wijetilleka S, Scoble T, Khamashta M. Novel insights into pathogenesis, diagnosis and treatment of antiphospholipid syndrome. *Curr Op Rheumatol* 2012; 24:473-481.
- Erkan D, Patel S, Nuzzo M, Gerosa M, Meroni PL, Tincani A, Lockshin MD. Management of the controversial aspects of the antiphospholipid syndrome pregnancies: a guide for clinicians and researchers. *Rheumatology* 2008; 47 Suppl 3:iii23-7.

Test di autovalutazione

- Quali delle seguenti affermazioni sono formalmente necessarie per formulare una diagnosi di sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi?
 - la presenza di anticorpi anti-cardiolipina di classe IgG a titoli elevati
 - la presenza di anticorpi anti-fosfolipidi (anti-cardiolipina e/o anti-beta2GPI e/o Lupus Anticoagulant), in due test consecutivi a distanza di 12 settimane l'uno dall'altro in associazione con un evento trombotico o con abortività ricorrente
 - due trombosi venose profonde
- Quali delle seguenti manifestazioni cliniche è stata associata alla sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi?
 - fotosensibilità
 - leucopenia
 - livedo reticularis

3. Quale di queste affermazioni è corretta?
 - a. i pazienti affetti da LES con positività per aPL hanno una migliore prognosi rispetto a quelli negativi per aPL
 - b. la presenza del Lupus Anticoagulant si associa ad un maggior rischio di emorragia
 - c. i pazienti con positività per anticorpi anti-fosfolipidi possono andare incontro a trombosi venosa profonda
4. Quali meccanismi sono coinvolti nella patogenesi dei fenomeni trombotici nella APS?
 - a. ridotta espressione di tissue factor da parte delle cellule endoteliali
 - b. attivazione piastrinica
 - c. attivazione della fibrinolisi
5. Quale terapia è più frequentemente indicata nei pazienti con APS?
 - a. terapia anticoagulante orale
 - b. immunosoppressore
 - c. terapia anti-ipertensiva

9.4 Sclerosi sistemica

Gabriele Valentini, Giovanna Cuomo, Giovanni La Montagna

Definizione

La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia autoimmune sistemica reumatica (connettivite) caratterizzata da precipue alterazioni della risposta immune cellulare e umorale, da una caratteristica vasculopatia degli elementi del microcircolo e delle arterie muscolari di piccolo calibro e da accumulo di collagene e di altri componenti della matrice connettivale (fibrosi) a carico della cute e di vari organi interni: apparato gastroenterico, cuore, polmone, rene, articolazioni, tendini e muscoli.

Epidemiologia

Sono stati segnalati dati di incidenza oscillanti fra 3.7 e 19.2 nuovi casi/milione di individui/anno e di prevalenza fra 28 e 469 casi/milione di individui, con frequenza massima, in Oklahoma, fra gli Indiani Choctaw. Ne sono affetti soggetti di entrambi i sessi e di tutte le età, ma la SSc esordisce fra i 20 ed i 40 anni nel 70-80% dei casi e colpisce più frequentemente le donne (rapporto F:M oscillante da un minimo di 3:1 ad un massimo di 15:1 in casistiche diverse e, comunque, più alto fra i soggetti di età compresa fra i 15 ed i 45 anni i.e. nel periodo di fertilità della donna).

La quasi totalità dei casi si realizza in assenza di predisposizione familiare evidente (la concordanza fra gemelli monozigoti è intorno al 4%) e di qualsivoglia agente

esterno noto. Sono, però, descritti casi di familiarità e la prevalenza della malattia è aumentata in soggetti esposti a polveri di silicio, ad alcuni solventi organici e ad epossiresine.

Anatomia patologica

La SSc è caratterizzata da 3 ordini di alterazioni: infiltrati infiammatori; vasculopatia; fibrosi interstiziale.

Gli infiltrati sono evidenti, soprattutto a livello perivascolare, nelle fasi iniziali della malattia. Essi sono costituiti prevalentemente da linfociti T CD4, che presentano un'espansione oligoclonale e riconoscono antigeni della superficie dei fibroblasti non ancora identificati.

La vasculopatia colpisce i capillari, le arteriole e le arterie muscolari di piccolo calibro. Le cellule endoteliali di tutti i tre tipi di vasi presentano reperti di danno (riduzione di numero, apertura delle "tight junctions", denudazione della membrana basale, che mostra reperti di ispessimento e reduplicazione) e vanno incontro ad apoptosi. I capillari mostrano alterazioni strutturali varie, alcune tipiche (megacapillari, aree avascolari). Le piccole arterie muscolari presentano iperplasia dell'intima da accumulo di componenti della matrice extracellulare, iperplasia delle cellule muscolari lisce, fibrosi avventiziale e periavventiziale.

La fibrosi interstiziale è il risultato della iperproduzione da parte dei fibroblasti e del conseguente accumulo di collagene di tipo

III e di tipo I, di fibronectina e di glicosaminoglicani e lascia il posto, nelle fasi avanzate della malattia, ad atrofia dei distretti interessati.

I tre ordini di alterazioni presentano, nelle diverse sedi, alcuni aspetti peculiari che saranno precisati nell'ambito del quadro clinico.

Classificazione

I pazienti di SSc presentano una notevole variabilità nell'espressività e nell'evoluzione del quadro clinico. Sono stati, quindi, operati tentativi tesi a classificare la malattia in sottogruppi differenti sul piano clinico-prognostico. La classificazione attualmente più seguita distingue due sottogruppi differenti sul piano clinico-evolutivo e sierologico, denominati rispettivamente a sclerosi cutanea diffusa (dcSSc) e a sclerosi cutanea limitata (lcSSc) e le forme di overlap con altre connettiviti (**Tabella 9.11**). La dimostrazione di correlazioni significative fra la specificità autoanticorpale presente (vedi dopo) e l'impegno di alcuni organi ed apparati è alla base di un'ulteriore suddivisione in cui la lcSSc è distinta in base alla presenza di anticorpi anticentromero (ACA),

anticorpi anti-Th/To, anticorpi anti-Scl-70 ed anticorpi anti-Pm-Scl, mentre la dcSSc è distinta in base alla presenza di anticorpi anti-Scl-70, anti-fibrillarina e anti-RNA polimerasi I-III.

Quadro clinico

Le manifestazioni cliniche della SSc sono espressione della vasculopatia, della fibrosi e dell'atrofia dei parenchimi colpiti. In alcuni pazienti sono presenti manifestazioni generali quali astenia, facile affaticabilità, depressione reattiva alle modifiche estetiche dovute alla malattia, calo di peso (nei casi con sindrome da malassorbimento e in quelli con miosite). La febbre è rara.

Fenomeno di Raynaud

Un fenomeno di Raynaud è presente nella quasi totalità dei pazienti e rappresenta in circa l'80% dei casi (nel 100% dei pazienti di lcSSc) la manifestazione di esordio della malattia. Il Raynaud sclerodermico è più frequentemente bi- o trifasico (fase ischemica e cianotica con o senza la fase iperemica reat-

Tabella 9.11 – Sottogruppi di SSc secondo LeRoy et al. (1988).

Sottogruppo	Caratteristiche
SSc a sclerosi cutanea diffusa (dcSSc)	contemporaneità o stretta vicinanza (<1 anno) fra il tempo di esordio del fenomeno di Raynaud e quello della sclerosi cutanea sclerosi della cute del tronco e degli arti sfregamenti tendinei interessamento precoce degli organi interni presenza di anticorpi anti-topoisomerasi I megacapillari ed aree avascolari alla capillaroscopia
SSc a sclerosi cutanea limitata (lcSSc)	lungo intervallo di tempo tra esordio del fenomeno di Raynaud e quello della sclerosi cutanea sclerosi cutanea assente o limitata a dita, volto, mani, avambraccia sviluppo tardivo di ipertensione polmonare, calcificazioni, teleangectasie presenza di anticorpi anti-centromero megacapillari (senza aree avascolari) alla capillaroscopia
Sindrome da overlap	coesistenza di due connettiviti definite



Figura 9.5 – Fenomeno di Raynaud: fase ischemica.



Figura 9.6 – Fenomeno di Raynaud: lesioni necrotiche ai polpastrelli.



Figura 9.7 – Cicatrici a morso di ratto.

tiva) (**Figura 9.5**) e condiziona quasi sempre l'insorgenza di alterazioni trofiche ai polpastrelli (necrosi, escare, ulcere) (**Figura 9.6**) e di cicatrici residue (cosiddette "a morso di ratto") (**Figura 9.7**).

Cute

Si distinguono classicamente tre fasi evolutive dell'interessamento cutaneo: edematosa, indurativa o sclerotica, atrofica. In una piccola percentuale di pazienti, la sclerosi cutanea è assente (7% della nostra casistica), realizzandosi un quadro di SSc sine sclerodermia.

Lo stadio edematoso non è evidente in tutti i pazienti. Occorre, essenzialmente, in pazienti con dcSSc all'esordio. Il paziente avverte una sensazione di impaccio al movimento, tipicamente delle mani, che si presentano tumefatte ("puffy"). Nella fase sclerotica il reperto è tipico. La cute è aumentata di consistenza, tesa, aderente ai piani sottostanti, a tratti lucida. I peli sono diradati o assenti, il volto è amimico, le labbra sono assottigliate (microcheilia), l'apertura della rima orale è ridotta (microstomia) (**Figura 9.8**). L'aderenza della cute ai tessuti sottostanti nelle regioni articolari e periarticolari è causa di contratture in flessione alle mani (aspetto ad "artiglio") (**Figura 9.9**), ai gomiti ecc. In questi distretti la pressione esercitata dall'osso sottostante sulla cute tesa, con l'eventuale intervento di traumi, può determinare la comparsa di soluzioni di continuo, che possono andare incontro a sovrainfezioni. La fase atrofica tardiva si accompagna a lassità, fragilità e diminuzione di consistenza della cute, che appare assottigliata ed aderen-



Figura 9.8 – Volto: è possibile notare l'assottigliamento delle labbra e la presenza di telangectasie.



Figura 9.9 – Mano ad artiglio.

te ai tessuti sottostanti. Altre manifestazioni cutanee della SSc sono le alterazioni pigmentarie (melanodermia e pseudovitiligo), caratteristiche della dcSSc (**Figura 9.10**), le teleangectasie (**Figura 9.11**) e le calcificazioni intra- e sotto-cutanee (**Figura 9.12**), più frequenti e vistose nella lcSSc, ma non esclusive di questo sottogruppo.



Figura 9.10 – Melanodermia con chiazze di pseudovitiligo.



Figura 9.11 – Teleangectasie labiali.



Figura 9.12 – X grafia Mani: contratture in flessione ed estese calcificazioni.

L'entità e l'estensione della sclerosi variano da paziente a paziente (anche nell'ambito dello stesso subset) e nello stesso paziente in fasi diverse del processo. Sono stati elaborati alcuni sistemi per valutare in modo semiquantitativo l'entità della sclerosi cutanea ("score" di sclerosi), il più utilizzato dei quali è il cosiddetto score cutaneo di Rodnan modificato, che si fonda sulla valutazione dell'ispessimento della cute su di una scala da 0 a 3, in 17 distretti (**Tabella 9.12**). La valutazione di questo score nel tempo, soprattutto in pazienti di dcSSc in fase precoce (< 3 anni), è utile per seguire l'andamento della malattia e la risposta ad eventuali terapie.

Apparato gastroenterico

L'apparato gastroenterico, in particolare l'esofago, è il distretto viscerale più frequentemente colpito dalla SSc (90%) e va incontro sul piano morfofunzionale a tre fasi sequenziali: neuropatia autonoma (da vasculopatia); fibrosi sostitutiva (in particolare della tunica muscolare); atrofia della parete.

L'esofagopatia sclerodermica è caratterizzata inizialmente da riduzione del tono dello sfintere esofageo inferiore, che può decorrere asintomatica o causare pirosi retrosternale e rigurgiti acidi. Si realizzano, quindi, ipomotilità dei 2/3 inferiori dell'esofago, poi, di-

Tabella 9.12 - Schema per la valutazione dello score di sclerosi cutanea.

	DESTRA					SINISTRA			
Dita	0	1	2	3		0	1	2	3
Mano	0	1	2	3		0	1	2	3
Avambraccio	0	1	2	3		0	1	2	3
Braccio	0	1	2	3		0	1	2	3
Coscia	0	1	2	3		0	1	2	3
Gamba	0	1	2	3		0	1	2	3
Piede	0	1	2	3		0	1	2	3
Volto					0	1	2	3	
Torace					0	1	2	3	
Addome					0	1	2	3	
									<div>Score totale</div> <div></div>

0 = cute normale
 1 = cute ispessita
 2 = cute ispessita, non spostabile sui piani sottostanti
 3 = cute ispessita, non sollevabile in pliche

latazione ed atonia con conseguente reflusso gastroesofageo acido, causa di esofagite peptica, associata in alcuni casi a metaplasia di Barrett, e ad evoluzione in stenosi esofagea cicatriziale (Figura 9.13). Lo stomaco è meno frequentemente colpito. Possono manifestarsi processi di dilatazione e di atonia, facilitano lo sviluppo di reflusso duodenogastrico alcalino.

L'intestino tenue è interessato nel 40% dei casi, soprattutto nella lcSSc e nella SSC sine sclerodermia. La fibrosi della parete causa ipomotilità del viscere, che può esitare in un ileo paralitico. La fibrosi della parete del colon ne determina ipomotilità ed è complicata dallo sviluppo di diverticoli ad ampia base. La fibrosi della parete può condizionare anche ipomotilità del retto e dell'ano.

Sul piano clinico, l'esofagopatia si manifesta con rigurgiti acidi, disfagia bassa (i.e. a partenza dall'esofago distale e, pertanto, diversa da quella alta da impegno faringo-esofageo) inizialmente ai soli cibi solidi, poi

anche ai liquidi, e da estrema difficoltà del transito fino al vomito del cibo ingerito in caso di stenosi esofagea serrata; la gastropatia con senso di sazietà precoce, l'enteropatia



Figura 9.13 - X grafia Esofago: stenosi esofagea post-esofagica.

con senso di distensione e crampi addominali e diarrea in caso di sovrainfezione del tenue ipocinetico e sindrome da malassorbimento secondaria; la colonpatia decorre per lo più asintomatica, ma può causare costipazione o fenomeni pseudostruttivi; l'interessamento dell'ano-retto esita in incontinenza fecale e sviluppo di prolapsi rettali.

Apparato respiratorio

L'impegno polmonare si manifesta con due quadri polmonari distinti ed indipendenti, che possono o meno coesistere. In un'alta percentuale di pazienti (70% circa) si realizza una interstiziopatia infiammatoria, frequentemente caratterizzata da un substrato tipo NSIP (non specific interstitial pneumonia i.e. lesioni infiammatorie o fibrotiche nella stessa fase evolutiva con distribuzione a chiazze o diffusa); meno frequentemente UIP (usual interstitial pneumonia i.e. coesistenza di lesioni a diverso stadio evolutivo: infiammazione, fibrosi, fibrosi a nido d'ape, foci di fibroblasti- alternate a zone di parenchima normale) o, ancora più raramente con altri substrati, prevalente a livello dei campi polmonari inferiori, ad evoluzione fibrotica. Nel 10% circa dei pazienti di lcSSc, a 10-20 anni dall'esordio della malattia, e in alcuni pazienti di dcSSc, in cui sono evidenziabili nel siero anticorpi antifibrillarina, si realizza un'ipertensione arteriosa polmonare da vasculopatia delle arterie polmonari di piccolo e medio calibro.

La interstiziopatia sul piano clinico si esprime nel 60% dei casi, con la comparsa di dispnea da sforzo, meno frequentemente di dispnea a riposo e nel 40% circa dei casi con il reperto, all'esame obiettivo, di crepitii basali bilaterali. La Xgrafia del torace (Figura 9.14) mette in evidenza una fibrosi bibasale in circa il 40% dei casi. Le prove di funzionalità respiratoria mettono in luce una sindrome disventilatoria restrittiva [i.e. diminuzione consensuale della capacità polmonare totale (TLC), della capacità vitale forzata

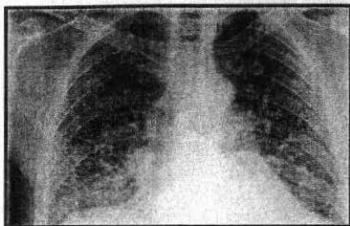


Figura 9.14 – Rx Torace: fibrosi bilaterale prevalente alle basi.

(FVC), del flusso espiratorio forzato al primo secondo (FEV1), del volume residuo (RV) e della diffusione alveolo-capillare del CO (DLCO)] in circa il 50-60% dei casi. La Tomografia assiale computerizzata (TAC) del torace ad alta risoluzione delinea la presenza (in percentuali fino al 90%) e l'estensione di 3 ordini di reperti fondamentali (vetro smerigliato suggestivo di alveolite attiva, ma consistente anche con fibrosi lieve; fibrosi ad aspetto lineare reticolare; fibrosi a nido d'ape) (Figura 9.15) e permette di distinguere i 2 pattern principali di interstiziopatia. L'esame del liquido di lavaggio broncoalveolare precisa la presenza di un processo infiammatorio e ne caratterizza la natura (alveolite eosinofila, neutrofila, linfocitaria, le prime 2 ad evoluzione più severa). La biopsia del polmone a cielo aperto costituisce lo standard aureo per la valutazione del processo infiammatorio. Essa deve essere, però, eseguita solo in

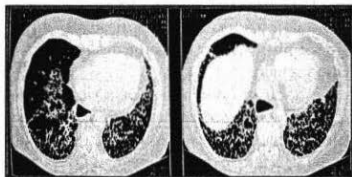


Figura 9.15 – TAC del Torace: estese lesioni fibrotiche alle basi con aspetto a nido d'ape.

casi particolari (sospetto di varietà cosiddetta "bronchiolite obliterante, polmonite organizzata") e per motivi di studio.

L'ipertensione arteriosa polmonare si rende evidente con una dispnea severa progressiva, che evolve in un quadro clinico di scompenso cardiaco congestizio destro a rapida evoluzione verso l'exitus (intorno ai 2 anni dall'insorgenza dei sintomi, nei pazienti non trattati). Questa condizione va sospettata in caso di sintomi (la già citata dispnea), segni (rinforzo del II tono sul focolaio della polmonare), reperti ecografici (deviazione assiale dx, P polmonare), funzionali ($DLCO < 55\%$ del valore predetto associata a TLC o FVC normali). La diagnosi si fonda sul cateterismo cardiaco che mette in evidenza un'ipertensione precapillare (pressione arteriosa polmonare media ≥ 25 mmHg; pressione capillare a catetere bloccato < 15 mmHg) e permette di escludere l'ipertensione polmonare post-capillare da cardiopatia sinistra. Nei pazienti con fibrosi interstiziale estesa si realizza un'ipertensione arteriosa polmonare, precapillare, secondaria, fisiopatologicamente distinta dal quadro appena descritto, che, comunque, peggiora la prognosi dell'interstiziopatia.

Va considerata, infine, la possibile occorrenza di pleurite secca o essudativa, clinicamente evidente nel 15% dei pazienti.

Cuore

La cardiopatia sclerodermica è distinta in primitiva e secondaria. Sono primitive le manifestazioni correlate all'interessamento diretto del tessuto cardiaco. Sono secondarie quelle condizioni conseguenti ad un impegno primitivamente extracardiaco (polmonare o renale).

La SSc causa alterazioni a carico del pericardio, del miocardio, e, in minor misura, delle valvole.

La pericardite può essere acuta o cronica essudativa. Quest'ultima si rende raramente evidente sul piano clinico, poiché quasi sem-

pre si tratta di piccoli versamenti, documentabili solo con l'ecografia e privi di significato.

L'interessamento del miocardio è caratterizzato da fibrosi, sostenuta sia da accumulo di collagene nell'interstizio sia dalla vasculopatia delle piccole arterie coronarie intramiocardiche, come appare evidente dal reperto morfologico di necrosi della banda di contrazione, espressione di processi di ischemia-riperfusion. La fibrosi miocardica sclerodermica colpisce, a differenza di quella aterosclerotica, entrambi i ventricoli con una distribuzione a chiazze. Essa si esprime sul piano clinico con alterazioni della diastole, disturbi della conduzione (BBD, BBS, BBD+EAS, BBD+EPS, BAV), aritmie sopraventricolari e ventricolari, responsabili in alcuni casi di morte improvvisa, e scompenso cardiaco congestizio, nella gran parte dei casi diastolico (i.e. con frazione di eiezione conservata). L'elettrocardiogramma può mettere in evidenza, oltre ai reperti propri delle condizioni sopracitate, onde di necrosi da fibrosi in assenza di precedente infarto miocardico. L'ECG Holter è utile in casi selezionati per precisare la natura e la gravità di un'aritmia. L'ecoDoppler cardiaco standard mette in evidenza versamenti pericardici, alterazioni del riempimento diastolico, alterazioni valvolari aortiche e mitraliche e permette di quantizzare la frazione di eiezione (quasi sempre normale) e di stimare la pressione arteriosa polmonare sistolica. Il Doppler tissutale pulsato, che, almeno nei centri specialistici, accompagna l'ecografia standard dimostra con maggiore sensibilità e specificità la presenza di alterazioni del riempimento ventricolare ed della contrattilità di entrambi i ventricoli. La scintigrafia miocardica perfusionale permette di indagare la presenza di deficit fissi (da fibrosi) o reversibili da vasculopatia (cosiddetto fenomeno di Raynaud a carico degli organi interni). La Risonanza Magnetica Nucleare è l'unica indagine adatta a quantizzare la fibrosi miocardica e permette di valutare anche la perfusione.

Rene

La nefropatia sclerodermica si esprime essenzialmente con la cosiddetta "crisi renale sclerodermica" o "ipertensione maligna sclerodermica", caratterizzata da insufficienza renale ingravescente ad esordio brusco associata quasi sempre ad ipertensione accelerata o maligna, disturbi visivi da retinopatia ipertensiva (III o IV grado di Keith e Wegener), cefalea e possibile sviluppo di ictus cerebrale o edema polmonare acuto. In alcuni casi sono presenti anemia emolitica microangiopatica e piastrinopenia da coagulazione intravascolare. L'esame delle urine mette in evidenza inizialmente la presenza di proteinuria (intorno ad 1-2 g/24 ore), microematuria e cilinduria. Con il progredire dell'insufficienza renale il paziente non trattato va incontro ad oliguria ed anuria. Un reperto costante è costituito dall'aumento notevole dell'attività reninica plasmatica.

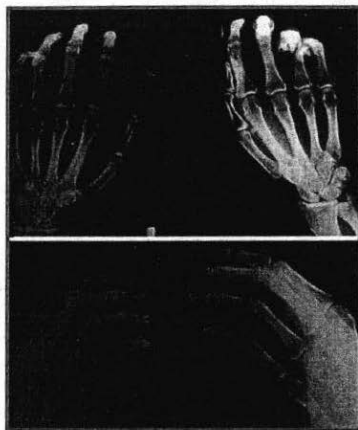


Figura 9.16 - X gafia mani: pattern fibrotico periarticolare.

Articolazioni e tendini

L'artropatia è una manifestazione molto frequente della SSc (80-90%) e può rappresentare in alcuni casi la manifestazione di esordio della malattia. Il quadro nel 10% dei casi è quello di una poliartrite simmetrica simil-reumatoide, spesso associata a sindrome del tunnel carpale. Più frequentemente, si tratta di poliartralgie con o senza rigidità o di sola rigidità articolare.

La sinovite sclerodermica è caratterizzata da infiltrazione infiammatoria mononucleare, diffusa o sotto forma di aggregati, e da depositi di fibrina sulla superficie della membrana sinoviale, responsabili degli sfregamenti udibili al movimento delle articolazioni all'esame obiettivo. Il liquido sinoviale, esaminato in pochi casi, ha mostrato, in pazienti con chiare manifestazioni di artrite, caratteristiche di liquido infiammatorio, ma con poche cellule ($< 2.000/\text{mm}^3$) prevalentemente mononucleari. Sul piano radiologico sono presenti riduzione della rima articolare, osteoporosi iuxta-articolare, anchilosi,

erosioni (fino al 40% dei casi) simili a quelle dell'artrite reumatoide. Sono stati identificati 3 pattern mutuamente escludenti (infiammatorio-similreumatoide, degenerativo-similartrosico e fibrotico periarticolare). Quest'ultimo quadro, caratteristico, (Figura 9.16) è la conseguenza della sclerosi della cute e dei tessuti circostanti, che costringe le articolazioni e determina lo sviluppo di contratture in flessione, configurando una periarthropatia caratteristica.

La palpazione dei tendini dei polsi, delle caviglie e in altre sedi permette, in alcuni pazienti di dcSSc, di apprezzare sfregamenti patognomici.

Osso

Il reperto più caratteristico è costituito dalle acroosteolisi delle falangi distali su base ischemica (Figura 9.17). È descritta un'aumentata incidenza di osteoporosi associata a deficit di vitamina D, molto frequente nella SSc.



Figura 9.17 - Acroosteolisi.

Muscoli

Si possono realizzare tre tipi di miopatia: 1) miopatia da disuso, che si esprime solo con lieve astenia muscolare; 2) miopatia primitiva, caratterizzata da astenia muscolare prossimale e da elevazione lieve (1.5-2.5 per il massimo valore normale) degli enzimi muscolari (creatinchinasi, latticodeidrogenasi); 3) polimiosite (definita) in overlap. Quest'ultima è associata alla presenza nel siero di anticorpi specifici, cosiddetti anti-Pm-Scl. Nel secondo tipo l'esame elettromiografico evidenzia la presenza di potenziali polifasici, ma non segni di denervazione (tipici della polimiosite); quello istologico un processo infiammatorio con infiltrazione di cellule mononucleari associato a reperti di fibrosi perimisiale, epimisiale ed endomisiale.

Altre manifestazioni - Associazioni morbose

Possono occorrere xerostomia, xerofthalmia (quasi sempre da fibrosi ghiandolare, ma, a volte, da sindrome di Sjogren secondaria), tiroidite autoimmune, neuropatia del trigemino e, in pazienti di sesso maschile, impotenza sin dall'esordio della malattia.

Sono note un' aumentata incidenza di neoplasie del polmone (essenzialmente del carcinoma a cellule alveolari) e della mammella,

e l'associazione fra la lcSSc e la cirrosi biliare primitiva (sindrome di Reynolds). È stato recentemente evidenziato un aumento della morbilità e della mortalità cardio- e cerebrovascolare.

Indagini di laboratorio

Le indagini di routine, tese ad esplorare funzione midollare, epatica, renale, il metabolismo glicidico, lipidico, proteico ed elettrolitico possono mettere in luce un'anemia normocromica normocitica da malattia infiammatoria cronica, un'anemia microcitica da carenza dell'assorbimento di ferro (ipoferritinemia) o macrocitica da ridotto assorbimento di folati e/o vitamina B12, leucopenia (raramente), piastrinopenia (in alcuni casi di crisi renale sclerodermica), aumento degli indici di colestasi (nei casi di overlap con la cirrosi biliare) o della fosfatasi alcalina (in caso di ridotto assorbimento della vitamina D), aumento dei livelli di enzimi muscolari in corso di miopatia, iperazotemia ed ipercreatininemia progressivamente crescenti, proteinuria, ematuria, iperreninemia nei casi di crisi renale sclerodermica.

Gli esami utili a valutare genericamente il processo immunoflogistico mettono in evidenza in una significativa percentuale dei casi aumento della velocità di eritrosedimentazione associato o meno ad aumento dei livelli di proteina C reattiva, frequentemente ipergammaglobulinemia e, in circa il 20% dei casi, ipocomplementemia (C3 e/o C4).

La ricerca della presenza di anticorpi antinucleari (da eseguire con metodica sensibile, i.e. in immunofluorescenza su cellule umane coltivate come le cellule HEp-2) e la definizione della specificità autoanticorpale costituiscono momenti fondamentali della diagnosi di malattia e della definizione del sottogruppo. Sono, infatti, necessari per la programmazione del follow-up e per l'emissione della prognosi.

La tabella 9.13 elenca le specificità a

Tabella 9.13 - Autoanticorpi marcatori nella SSc.

Specificità	Prevalenza nella SSc in toto	Associazioni cliniche
anti-centromero	22-36%	lcSSc ipertensione arteriosa polmonare
anti-DNA topoisomerasi I	22-40%	dcSSc e lcSSc fibrosi polmonare
anti-RNA polimerasi (I e III)	4-23%	dcSSc crisi renale sclerodermica
anti-fibrillarina	6-8%	dcSSc cardiopatia ipertensione arteriosa polmonare
anti-Th/To	4-11%	lcSSc ipertensione arteriosa polmonare interstitiopatia polmonare
anti-Pm-Scl	3%	lcSSc e dcSSc polimiosite in overlap

ticorpali caratteristiche della SSc e le manifestazioni associate a ciascuna di esse. Nella pratica clinica è da ricercare la presenza nel siero di anticorpi anticentromero, caratteristici della lcSSc (60-70%), di anti-Scl 70 (anti DNA topoisomerasi I), più frequenti nella dcSSc, ma associati, anche nella lcSSc, allo sviluppo di interstitiopatia polmonare, di anti-RNA-polimerasi I-III, infrequenti in casistiche italiane e associati allo sviluppo di crisi renale sclerodermica (complicanza anch'essa rara in Italia). Nei casi in cui la ricerca degli ANA in IF mettesse in evidenza un pattern nucleolare va valutata la presenza di anti-Pm-Scl nei pazienti di lc o dcSSc con miosite, di anti-fibrillarina nei pazienti di dcSSc ed di anti-Th/To in quelli di lcSSc.

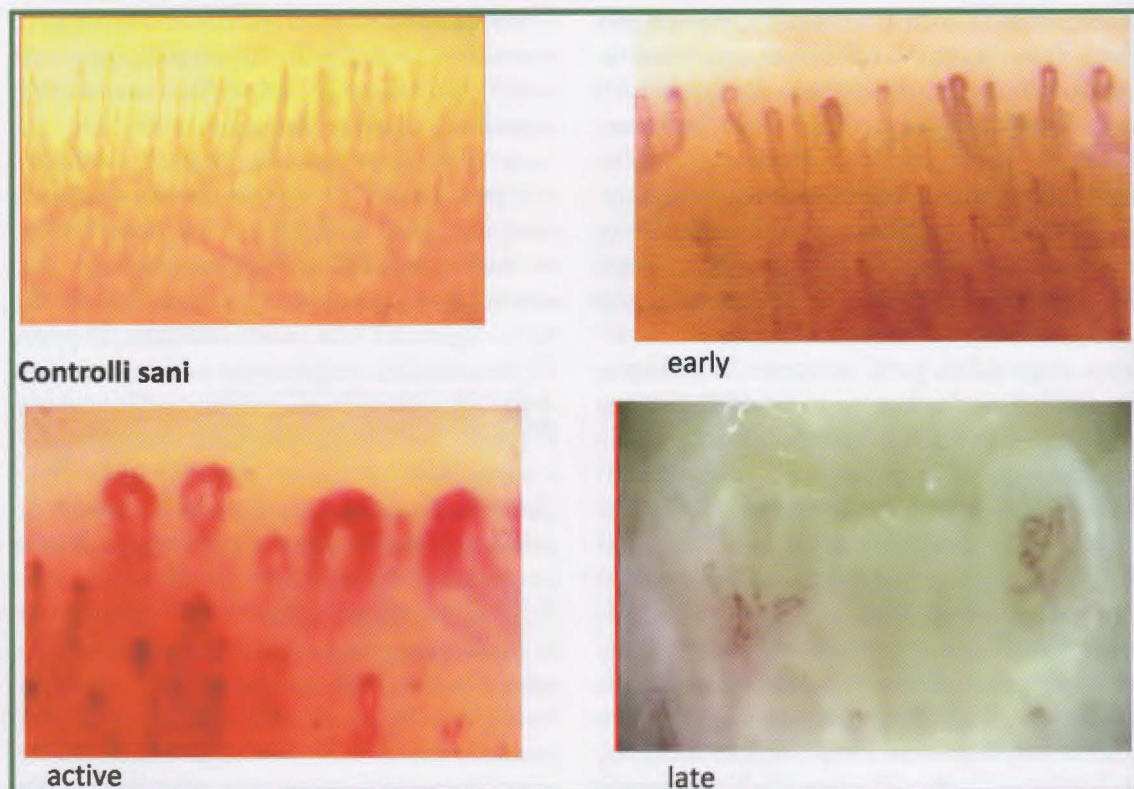
In centri di riferimento, sono comunemente eseguite indagini tese ad esplorare lo stato d'attivazione delle cellule principalmente implicate nel processo patogenetico: livelli sierici di recettore solubile della IL-2, TGF- β (beta), livelli plasmatici di fattore VIII di von Willebrand (vWfAg), E-selectina, endotelina-1, procollagene III-N propeptidi, procollagene I-Cpropeptide.

Esami strumentali

La tabella 9.14 elenca le indagini strumentali utili alla definizione della presenza e dell'estensione dell'impegno a carico degli organi ed apparati bersaglio della SSc. Alcune di esse, necessarie in casi selezionati e/o per motivi di ricerca, sono eseguibili solo in centri dedicati. Sono state ritenute imprescindibili da una commissione di esperti la Xgrafia del torace, la Xgrafia del tubo digerente con pasto baritato, le prove di funzionalità respiratoria con valutazione della DLCO, l'ECG e l'ecocardiogramma B mode con studio dei flussi transvalvolari e stima della pressione arteriosa polmonare sistolica. Sono, comunque, necessarie sempre la capillaroscopia del vallo ungueale, che permette di identificare gli elementi tipici dello "scleroderma pattern" (Figura 9.18), la TAC del polmone ad alta risoluzione, che valuta, come detto, l'estensione e le caratteristiche dell'interstitiopatia. In alcuni casi possono essere utili le indagini elencate nei singoli paragrafi dedicati a ciascuna localizzazione.

Tabella 9.14 – Indagini strumentali utili alla valutazione dell'impegno degli organi ed apparati colpiti.

Cute	Ecografia cutanea, plicometria
Vasi	Capillaroscopia, laser Doppler cutaneo
Articolazioni	Xgrafia, ecografia, risonanza magnetica
Tendini	Ecografia, risonanza magnetica
Muscoli	Elettromiografia, biopsia muscolare
Apparato gastroenterico	RX esofago-stomaco-intestino baritato, esofagotonometria, pHmetria delle 24 h, esofagogastrosopia, colonscopia, clisma del tenue, esame chimico delle feci, test per il malassorbimento
Polmone	RX torace, prove di funzionalità respiratoria con valutazione della DLCO, TAC torace ad alta risoluzione, biopsia polmone, ecoDoppler cardiaco, cateterismo cuore dx
Cuore	ECG, ECG Holter, ecoDoppler tissutale, scintigrafia perfusionale, risonanza magnetica
Rene	Eco Doppler arterie renali, scintigrafia per la valutazione del filtrato glomerulare e del flusso plasmatico renale

**Figura 9.18** – Pattern capillaroscopici nella SSc.

Diagnosi

Nel 1981 una sottocommissione dell'American College of Rheumatology elaborò criteri preliminari per la classificazione della SSc. Questi criteri (Sclerosi cutanea prossimale alle metacarpofalangee. Criterio maggiore; sclerodattilia, ulcere o cicatrici ai polpastrelli, fibrosi polmonare bibasale alla Rx del torace. Criteri minori) utili allo scopo di rendere comparabili casistiche di centri diversi, sono stati erroneamente utilizzati a fini diagnostici. L'errore derivava dal fatto che essi sono soddisfatti in pazienti affetti da condizioni simil-sclerodermiche e non lo sono in alcuni pazienti di SSc, soprattutto lcSSc. Queste limitazioni hanno indotto recentemente l'American College of Rheumatology e l'European League Against Rheumatism a promuovere una Commissione di esperti che ha definito un nuovo set di criteri classificativi (Tabella 9.15).

La diagnosi di SSc, nel singolo caso, è alquanto facile quando è presente sclerosi

cutanea. Vanno tenute in considerazione altre condizioni caratterizzate da indurimento della cute (Tabella 9.16), ma è raro che si pongano seri problemi diagnostici e che si debba ricorrere all'esame biotico. Nei confronti di queste condizioni, infatti, la SSc si differenzia per la simmetria dell'interessamento della cute, per le manifestazioni a carico degli organi interni e per i reperti autoanticorpali e capillaroscopici.

Problemi diagnostici pone la SSc all'esordio. Il fenomeno di Raynaud, che rappresenta nella maggior parte dei casi la prima manifestazione della malattia, è comune a molte condizioni (Tabella 9.17). La Figura 9.19 delinea le tappe del processo diagnostico da seguire nel paziente con fenomeno di Raynaud. Nei pazienti con assenza di autoanticorpi marcatori e privi di alterazioni capillaroscopiche specifiche non è opportuno procedere ulteriormente. Nei casi con anticorpi antinucleari a specificità non definita e/o con reperti capillaroscopici aspecifici si pone la diagnosi di fenomeno di Raynaud

Tabella 9.15 – Criteri dell'American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism per la classificazione della SSc (F. van den Hoogen et al. 2013)¹.

Criterio	Sotto-criterio	Valore
Ispessimento della cute delle dita ²	Dita tumefatte (Puffy fingers)	2
	Sclerosi cutanea distale alle metacarpofalangee	4
Lesioni dei polpastrelli ¹	Ulcere	2
	Cicatrici (pitting Scars)	3
Telangiectasie		2
Pattern capillaroscopico sclerodermico		2
Ipertensione arteriosa polmonare o interstiziopatia polmonare		2
Fenomeno di Raynaud		3
Anticorpi marcatori (anti-centromero o anti-Scl-70 o anti-RNA polymerase)		3
SOMMA:		

¹ La condizione è classificabile come Sclerosi Sistemica se la somma è ≥ 9

² È da considerare il valore più alto delle 2 possibilità

Tabella 9.16 – Condizioni caratterizzate da sclerodermia*.

Sclerosi sistemica
Scleroderma circoscritta
Fascite eosinofila
Malattia da cloruro di vinile
Graft versus host disease cronica
Sindrome da olio tossico
Scleredema di Buschke
Sclero-mixedema
Sindrome eosinofilia-mialgia
Altre

*aumento di consistenza della cute.

sospetto secondario o di Connettivite Indifferenziata. Nei casi in cui, infine, risultino presenti anticorpi marcatori o reperti capillaroscopici tipici (i.e. megacapillari e/o aree avascolari), si pone la diagnosi di SSc e bisogna indagare l'esistenza di un impegno preclinico a carico di organi interni, che è stato dimostrato nel 40% di questi pazienti. A questo scopo sono ritenute utili l'esofagotonomometria, le prove di funzionalità respiratoria, e l'ecografia cardiaca, meglio se implementata con il Doppler tissutale pulsato.

Nei rari pazienti in cui la prima manifestazione è l'edema cutaneo bisogna considerare una malattia mista del tessuto connettivo. La ricerca e la titolazione degli anticorpi anti-U1RNP potranno essere di ausilio, ma il loro reperto non esclude un'evoluzione in

SSc. Nei pazienti, infine, con manifestazione d'esordio diversa (artropatia, miosite, pneumopatia, ecc.) la SSc è da prendere in considerazione fra le varie possibilità. L'armamentario per la diagnosi precoce è lo stesso di quello delineato per i casi insorti con il solo fenomeno di Raynaud.

Negli ultimi 10-15 anni si è sempre più affermata in Reumatologia la necessità di estendere il processo diagnostico alla valutazione dell'attività di malattia (quota parte reversibile, da immunoflogosi, del processo morboso), del danno (quota parte irreversibile da malattia-atrofia, anchilosi etc- o iatrogenica) e della severità (parametro prognostico genericamente derivante dalla sommatoria dei due ordini di processi sopra menzionati). L'esigenza di definire questi aspetti nasce da un lato dalla necessità di identificare fasi o processi passibili di rispondere a terapie patogenetiche (attività) e dall'altro di fondare le previsioni prognostiche su criteri precisati. Sono stati recentemente proposti e validati criteri, di facile uso nella pratica clinica, sia per l'attività (Tabella 9.18) sia per la severità (Tabella 9.19). L'indice di attività è pesato nei diversi componenti. È quindi misurabile un indice totale. Ciascuno dei 9 score di severità non dovrebbe essere sommabile agli altri i.e. uno score 3 per il cuore è più grave di uno score 2 per lo stesso organo, ma ha un peso non rapportabile a quello degli score di altri organi ed apparati. Cionondimeno, negli ultimi anni, è stato preso in considerazione uno score di severità totale.

Tabella 9.17 – Classificazione fisiopatologica del fenomeno di Raynaud.

Alterazioni strutturali della parete vasale	Malattie del tessuto connettivo e condizioni correlate Vasculiti dei vasi di piccolo e medio calibro
Alterazioni del tono vascolare	Iatrogenica (beta-bloccanti etc) Malattie endocrine (feocromocitoma, ipotiroidismo) Iperattività del simpatico (sindrome dello sbocco toracico, uso di strumenti vibranti)
Iperviscosità	Paraproteinemie Tromboticosi Altre

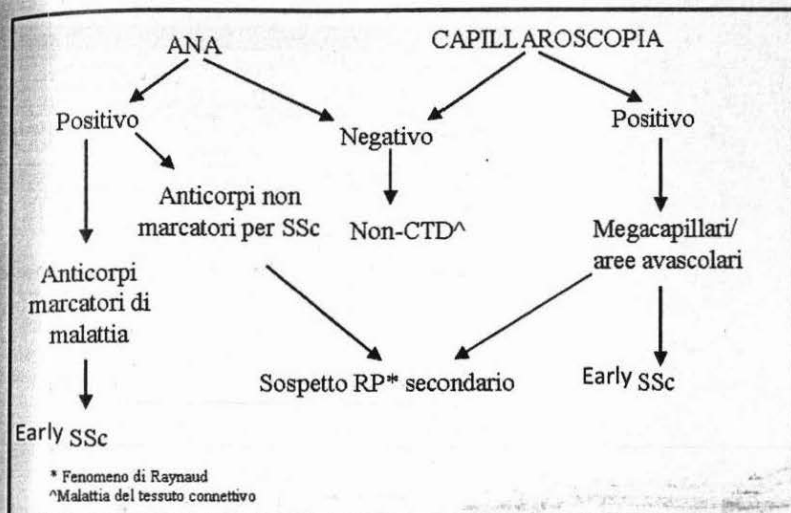


Figura 9.19 - Tappe del processo diagnostico.

Tabella 9.18 - Indice di attività dell' European Scleroderma Study Group (Valentini et al., 2001-2003).

	valore
Score di sclerosi cutanea ^a >14	1.0
Scleredema	0.5
Δ(delta) ^a -cute	2.0
Necrosi digitale	0.5
Δ(delta) ^a -vascolare	0.5
Artrite	0.5
↓ DLCO (< 80% del valore predetto)	0.5
Δ(delta) ^a -cardiopulmonare	2.0
VES >30 mm/1 ^a h	1.5
Ipocomplementemia	1.0
*totale (massimo)	10.0

^apeggioramento delle condizioni nel mese precedente l'osservazione secondo il giudizio del paziente.

Decorso e prognosi

Il decorso della SSc è variabile da caso a caso, soprattutto fra pazienti appartenenti a sottogruppi diversi di malattia. La sopravvivenza dalla diagnosi è dell'80-90% a 5 anni e del 70-80% a 10 anni. Nella dcSSc la morte è dovuta nella quasi totalità dei casi alla miocardiopatia, alla pneumopatia ed alla nefropatia. Nella lcSSc la complicanza più temibile è l'ipertensione arteriosa polmonare. In altri pazienti dello stesso sottogruppo la morte interviene per lo più per malassorbimento intestinale o per altre localizzazioni. Sono fattori prognostici sfavorevoli il subset a sclerosi cutanea diffusa, la presenza di anemia, proteinuria, l'aumento della velocità di eritrosedimentazione e di diminuzione della DLCO e/o dell'impegno clinicamente evidente alla presentazione di rene, cuore, polmone, apparato digerente.

Tabella 9.19 – Score di severità distinti per ordine di manifestazioni (Medsger et al., 1999-2003).

	0 = normale	1 = lieve	2 = moderato	3 = severo	4 = stadio finale
1. Generale	Normale	↓ peso 5.0-9.9 Kg, Htc 33.0-36.9%	↓ peso 10.0-14.9 Kg Htc 29.0-32.9	↓ peso 15.0-19.9 Kg Htc 25.0-28.9	↓ peso > 20.0Kg, Htc < 25.0
2. Vascolare periferico	Normale	Raynaud non necrotizzante	Cicatrici a morso di ratto	Ulcere digitali	Gangrena digitale
3. Cute	TSS=0	TSS=1-14	TSS=15-29	TSS=30-39	TSS≥40
4. Articol./tendini	Distanza dito-palmo = 0.0-0.9 cm	Dist. dito-palmo = 1.0-1.9	Dist. dito-palmo = 2.0-3.9	Dist. dito-palmo = 4.0-4.9	Dist. dito-palmo ≥ 5.0
5. Muscoli	Debolezza muscoli(mm) prossimali assente	Debolezza mm prossimali lieve	Debolezza mm prossimali moderata	Debolezza mm prossimali severa	Debolezza mm prossimali severa; aiuto per deambulare
6. Gastro-intestinale	Normale	Iperperistalsi esofagea e/o intestinale	Aperistalsi; antibiotici per overgrowth batterica	Malassorbimento, pseudostruzione	Alimentazione parenterale
7. Polmone	Normale	DLCO 70-80%, FVC 70-80%, rantoli, fibrosi (Xgrafia)	DLCO 50-69%, FVC 50-69%, ipertensione polmonare lieve	DLCO<50%, FVC<50%, ipertensione polm. mod./sev.	Ossigeno-terapia
8. Cuore	Normale	Difetti di conduzione; EF 45-49%	Aritmie; EF 40-44%	Aritmie richiedenti terapia; EF<40%	Insuff.card.cong. EF<30%
9. Rene	Normale	*Creatinemia: 1.3-1.6 mg/dl; proteinuria 2+	*Creat: 1.7-2.9 mg/dl; proteinuria 3-4+	*Creat: >3mg/dl	*Dialisi

Htc= Ematocrito; TSS= score di sclerosi cutanea; DLCO= capacità di diffusione alveolo-capillare del CO; FVC= Capacità vitale forzata; EF= Frazione di eiezione del ventricolo sinistro; * crisi renale sclerodermica presente o progressa.

Al di là dell'impatto sulla durata, la SSc altera la qualità della vita dei pazienti che ne sono affetti. A questo proposito sono da considerare, insieme con le conseguenze relative al deficit funzionale di ciascuno degli organi colpiti, i processi necrotici all'estremità che impediscono lo svolgimento di qualsivoglia attività comporti traumi alle regioni colpite, nonché le contratture in flessione delle articolazioni e la miopatia che limitano fortemente la capacità funzionale. È stata infine segnalata una ridotta fertilità associata ad aumentata prevalenza di aborti spontanei, anche in assenza di anticorpi anti-fosfolipidi.

Eziologia

L'eziologia della SSc è sconosciuta. È riconosciuto il coinvolgimento di fattori genetici ed ambientali. L'implicazione del substrato genetico è suggerita dalla prevalenza relativamente alta rispetto alla popolazione generale di parenti di 1° grado di pazienti di SSc affetti da SSc o da altre malattie autoimmuni sistemiche e dalla percentuale decisamente più elevata negli stessi di ANA positività e pare fondarsi sul coinvolgimento di geni multipli: sono state segnalate, infatti, varie associazioni con polimorfismi genetici di citochine (IL-1 α , IL-4), fattori di cresci-

ta (TGF β ; CTGF) e di altre molecole. Sul piano degli agenti ambientali sono note da tempo la esposizione alla polvere di silicio; recentemente sono state portate evidenze a sostegno del coinvolgimento di infezioni da Cytomegalovirus e Parvovirus.

Patogenesi

La patogenesi della SSc non è nota. Appare definita l'implicazione di T e B linfociti, cellule endoteliali e fibroblasti; sono state portate evidenze a sostegno dell'implicazione di piastrine, monociti, mastociti, eosinofili e basofili nonché di mediatori dell'immunità innata e di fattori epigenetici. Tuttavia non è chiaro quali siano le cellule primitivamente colpite: non è noto, se cioè, l'agente eziologi-

co (tuttora ignoto) o processi da esso innescati causino inizialmente attivazione e danno endoteliale o attivazione della risposta immune, a sua volta responsabile del danno endoteliale e dell'attivazione fibroblastica o attivazione fibroblastica.

La **Figura 9.20** sintetizza le attuali vedute sull'argomento. I fibroblasti sclerodermici, stimolati da citochine (IL-4, IL-6), fattori di crescita (TGF β , Connective Tissue Growth Factor), radicali liberi dell'O₂, anticorpi anti-PDGFr e da altri mediatori, iperesprimono geni deputati alla sintesi di collagene I-III e di altri costituenti della matrice, evolvono in miofibroblasti, presentano, in coltura, un fenotipo trasformato, caratterizzato dalla capacità di proliferare e di produrre costituenti della matrice in assenza di stimoli esterni e iperesprimono microRNA che po-

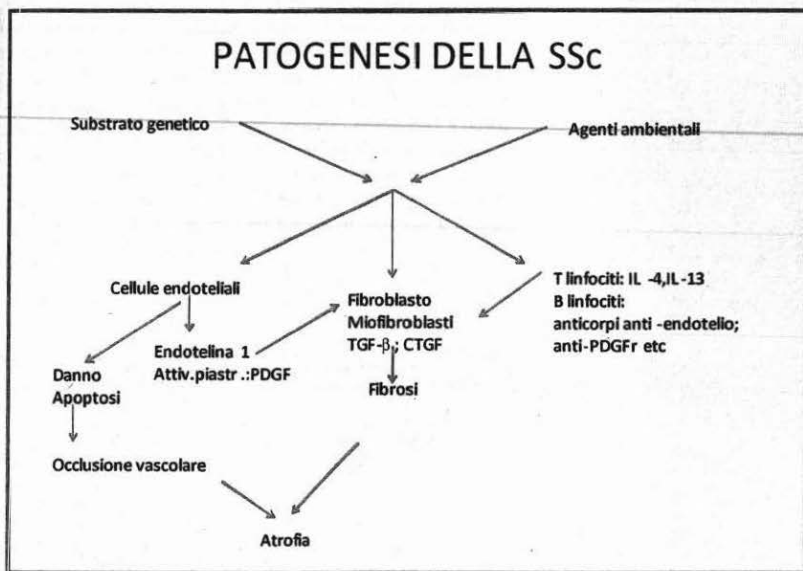


Figura 9.20 – Patogenesi della SSc.

tenziano la fibrogenesi. Le cellule endoteliali in associazione ai succitati aspetti di danno e di apoptosi, mediati da radicali liberi dell'O₂ e/o da autoanticorpi e/o da cellule, vanno incontro anche a processi di attivazione che si traducono nella aumentata espressione di molecole di adesione (ICAM-1) e nell'acquisizione di un fenotipo procoagulativo (ridotta sintesi di PGI-2, aumentata produzione di inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) e nella sintesi di endotelina-1 ad azione vasocostrittrice e profibrotica. I linfociti B evolvono in plasmacellule produttrici degli autoanticorpi marcatori (con ruolo patogenetico non chiaro), di anticorpi anti-PDGF receptor e di altri autoanticorpi quali anticorpi anti-fibrillina 1, anti-fibroblasti, anti-cellule endoteliali. I linfociti T con recettore sia α (alpha)- β (beta) sia γ (gamma)- δ (delta) sono attivati in circolo e nei tessuti nelle fasi inizia-

li di malattia. I primi presentano, soprattutto, un fenotipo Th-2 (producono IL-4 e 5, non interferon- γ). In fase precoce, i linfociti T di pazienti infiltranti la cute presentano un'espansione oligoclonale (espressione di una risposta indotta da un antigene) e riconoscono strutture antigeniche sulla superficie dei fibroblasti autologhi, il che suggerisce che il fibroblasto sclerodermico svolge un ruolo più rilevante di quello, codificato da tempo, di cellula stimolata ed attivata da altre cellule (T linfociti, cellule endoteliali etc) primariamente implicate.

Cenni di terapia

Tutti i pazienti devono osservare misure generali: mantenere la temperatura ambientale fra 20 e 25°C; coprire il tronco e le estre-

Tabella 9.20 – Terapia delle singole manifestazioni della SSc.

Apparato/organo colpito		Terapia
Vasi	calcio-antagonisti aspirina a basse dosi nitroderivati prostaglandine amputazioni chirurgiche	
Articolazioni	steroidi a basse dosi chinesiterapia, massoterapia	
Muscoli	steroidi a dosi medie (< 15 mg/die) metotrexate ginnastica	
Apparato gastroenterico	inibitori di pompa procinetici antibiotici (malassorbimento) alimentazione parenterale, aspirazione del contenuto intestinale (ileo paralitico) interventi di esofagoplastica	
Apparato respiratorio	ginnastica respiratoria ossigenoterapia ciclofosfamide (interstiziopatia) antagonisti recettoriali della endotelina I, inibitori della fosfodiesterasi, prostaciclina e suoi analoghi (ipertensione polmonare)	
Cuore	antiaritmici, pacemaker ACE inibitori (alterazioni diastoliche)	
Rene	ACE inibitori dialisi	

mità; evitare traumi locali; mantenere una posizione semiseduta (2-3 cuscini) durante le ore di riposo per contrastare il reflusso gastroesofageo.

La terapia farmacologica deve essere adattata al singolo paziente, alla fase evolutiva attuale, al presente impegno vascolare e degli organi interni. Sono disponibili farmaci (Tabella 9.20) efficaci nella terapia di singole manifestazioni, il cui uso si è tradotto nel miglioramento della qualità della vita e nel prolungamento della sopravvivenza del paziente di SSc. Recentemente, inoltre, sono state portate evidenze a sostegno dell'uso della ciclofosfamide, del rituximab e del micofenolato mofetile nel trattamento della malattia nella sua globalità. Si è in attesa di risposte definitive sulla efficacia del trapianto autologo di midollo, di inibitori delle tirosinchesinasi quali l'imatinib e delle RhoChinasi quali il pirfenidone.

Lettere consigliate

Jimenez S.A., Derk C.T. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 2004; 140: 37-50.

Radstake TRDJ. Novel insights in the pathogenesis of Systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7: 389-90.

Valentini G., Medsger T.A. jr, Silman A.T., Bombardieri S. Eds. The assessment of the patient with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(suppl.29): S1-S56.

Van den Hoogen F, Dinesh Khanna, Jaap Fransen et al. Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An ACR-EULAR Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2013 in corso di stampa.

Varga J. Systemic Sclerosis (scleroderma) and related disorders. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill Medical New York. 18^a edizione. 2012: 2757-70.

Test di autovalutazione

1. Quali sono le alterazioni anatomo-patologiche caratteristiche della SSc?

In breve

- Il fenomeno di Raynaud può rappresentare la prima manifestazione di una connettivite in generale e di una sclerosi sistemica in particolare. Il paziente con fenomeno di Raynaud deve essere sottoposto ad una anamnesi accurata e ad un esame obiettivo completo teso a mettere in evidenza segni/sintomi di connettivite (ulcere digitali, sclerosi cutanea, edema cutaneo, teleangectasie, artrite etc.) e deve associare la ricerca di anticorpi antinucleari sierici alla capillaroscopia del vallo ungueale.
- Il paziente di sclerosi sistemica deve essere studiato sul piano della estensione della sclerosi cutanea e interessamento degli organi colpiti.
- Una sclerosi cutanea simmetrica e prossimale alle metacarpo-falangee non è appannaggio della sola sclerosi sistemica.
- La terapia della sclerosi sistemica deve essere adattata al singolo paziente.

- a. infiltrati infiammatori soprattutto perivascolari
 - b. vasculopatia dei piccoli vasi
 - c. fibrosi interstiziale
 - d. tutte queste alterazioni
2. Qual è l'organo/apparato più frequentemente interessato nella SSc?
- a. polmone
 - b. rene
 - c. cuore
 - d. esofago
3. Qual è il reperto ascoltoratorio toracico più caratteristico della SSc?
- a. riduzione del murmure vescicolare
 - b. soffio bronchiale
 - c. rantoli a piccole e medie bolle
 - d. crepitii basali bilaterali
4. Qual è l'indagine più utile per la definizione di un'alveolite attiva?
- a. Rx torace
 - b. TAC ad alta risoluzione
 - c. diffusione alveolo-capillare del CO
 - d. esame del liquido di lavaggio alveolo-bronchiale

5. Quale delle seguenti indagini strumentali consente una valutazione non invasiva della pressione arteriosa polmonare sistolica?
 - a. ECG Holter
 - b. scintigrafia miocardia perfusionale
 - c. Eco Doppler cardiaco
 - d. RMN
6. Quali anticorpi sono relativamente caratteristici della lcSSc?
 - a. anti-Scl 70
 - b. anti-PM-Scl
 - c. anti centromero
 - d. anti-RNA-polimerasi I-III
7. Qual è la più frequente manifestazione d'esordio della SSc?
 - a. artrite
 - b. miosite
 - c. fenomeno di Raynaud
 - d. pneumopatia
8. Qual è la complicanza più temibile nella lcSSc?
 - a. nefropatia
 - b. miocardiopatia
 - c. malassorbimento
 - d. ipertensione polmonare maligna
9. Nella patogenesi della malattia si ritiene che un ruolo principale sia svolto da:
 - a. T e B linfociti
 - b. cellule endoteliali
 - c. fibroblasti
 - d. tutte queste cellule
10. Quali sono le caratteristiche della SSc che condizionano la qualità della vita dei pazienti?
 - a. deficit funzionale degli organi colpiti
 - b. contratture in flessione delle dita e miopatia
 - c. processi necrotici delle estremità
 - d. tutte queste

9.5 Polimiosite-Dermatomiosite

Marta Vadacca, Antonella Afeltra

Definizione ed epidemiologia

La polimiosite e la dermatomiosite (PM-DM) sono patologie incluse tra le malattie del connettivo e appartenenti al gruppo delle miopatie infiammatorie idiopatiche (IIM). Sono caratterizzate da infiammazione cronica a carico della muscolatura scheletrica, dolore ed astenia muscolare ed eventuale coinvolgimento dermatologico.

Le IIM comprendono, in realtà, un gruppo eterogeneo di malattie: 1) la PM, che esordisce tipicamente tra i 50-60 anni; 2) la DM, che mostra due picchi d'incidenza, tra 5-15 anni e tra 45-65 anni; 3) la miosite a corpi inclusi (IBM), tipicamente diagnosticata dopo i 50 anni e rara nella popolazione più giovane; 4) la dermatomiosite clinicamente amiotopica (CADM), con un esordio tipico in età adulta.

Circa il 10-40% dei pazienti affetti da PM-DM presenta anche un'altra patologia del connettivo. Numerosi studi hanno, inoltre, confermato una stretta associazione con le neoplasie (dal 4 al 42%), molto più evidente nei pazienti affetti da DM.

È difficile stimare l'incidenza di tali patologie: tuttavia, numerosi studi retrospettivi riportano meno di 10 nuovi casi/anno per milione di abitanti. La PM-DM risulta più frequente nelle donne (rapporto F/M 2:1), mentre la IBM colpisce maggiormente gli uomini (rapporto F/M 1:2).

Eziologia

Un'associazione con geni coinvolti nella risposta immune e la familiarità per pato-

logie autoimmuni nei parenti dei pazienti affetti da IIM, suggeriscono il ruolo di fattori genetici nella patogenesi della malattia. Gli alplotipi HLA-DRB1*0301 e HLA-DQA1*0501 sono i più noti fattori di rischio genetici associati ad IIM nei caucasici. L'alplotipo HLA-B8/DR3/DR52/DQ2 viene riscontrato in una significativa proporzione di pazienti affetti da IBM.

Fattori ambientali che sembrano essere implicati nelle IIM includono agenti infettivi, quali virus e batteri, e non infettivi, come farmaci (p.e., D-penicillamina, cloroquina, statine) e altre sostanze (p.e. silicone, collagene). Possibili virus imputati nella patogenesi sono gli enterovirus (influenza, coxsackievirus, echovirus), i picornavirus, il virus dell'encefalomiocardite e della meningite, i retrovirus (human T-lymphotrophic virus-1). Sono stati implicati come trigger della patologia anche parassiti come il *Toxoplasma gondii* e la *Borrelia burgdorferi*. Nei pazienti con DM, in particolare in coloro che presentano una positività per gli anticorpi anti-Mi-2, i raggi ultravioletti sembrano giocare un ruolo nel determinismo della malattia.

Patogenesi

Le caratteristiche istopatologiche e l'alta frequenza di autoanticorpi nel siero dei pazienti suggeriscono che l'autoimmunità possa svolgere un ruolo determinante nella PM e nella DM. Autoanticorpi sierici sono rilevabili in oltre il 50% dei soggetti affetti. Gli anticorpi clinicamente più importanti vengono

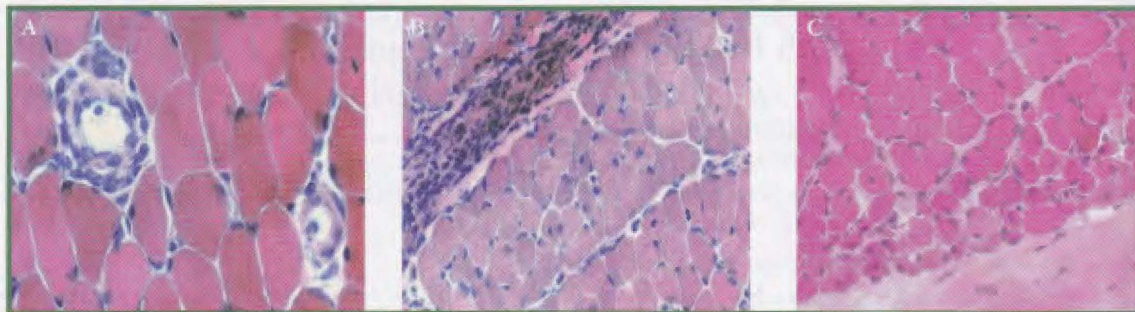


Figura 9.21 – Infiltrati infiammatori perivascolari (A) e perifascicolari (B) con atrofia perifascicolare (C) nella DM.

distinti in due gruppi in base alla loro specificità: anticorpi miosite specifici (MSA) e anticorpi miosite associati (MAA). Gli MSA si distinguono in anticorpi antisintetasi (in particolare, l'anticorpo antiJo1, più comune nella PM e nella sindrome da anticorpi anti-sintetasi); anti-SRP (in particolare, nella PM di severa entità e con coinvolgimento cardiaco), e anti-Mi-2 (in particolare nella DM).

Nella DM il danno vascolare rappresenterebbe il *primum movens* della malattia, mentre nella PM è più verosimile che il bersaglio iniziale sia rappresentato dalle cellule muscolari.

A livello microscopico, possiamo riconoscere due principali pattern di infiltrato infiammatorio a carico del tessuto muscolare. Il primo, tipico della DM, ha una distribuzione prevalentemente perivascolare, spesso nell'area perimisiale dove è composto

principalmente da linfociti T CD4+, macrofagi e cellule dendritiche. Occasionalmente, si possono riscontrare linfociti B, che sono invece preferenzialmente presenti nelle zone perivascolari (**Figura 9.21**). Ciò induce una microangiopatia ed un danno ischemico, con conseguente necrosi dei microvasi e delle fibre muscolari. Tali lesioni sono presenti sia a livello cutaneo che muscolare.

Il secondo pattern, tipico della PM, ha una distribuzione endomisiale con un infiltrato infiammatorio di cellule mononucleate che circondano ed invadono le fibre muscolari. In tale infiltrato si riconoscono principalmente linfociti T CD8+ e macrofagi, associati a linfociti T CD4+ e cellule dendritiche. Si verifica una reazione citotossica cellulo-mediata che porta alla distruzione della fibra muscolare (**Figura 9.22**). La miosite a corpi inclusi si caratterizza per la presenza di vacuoli contenenti

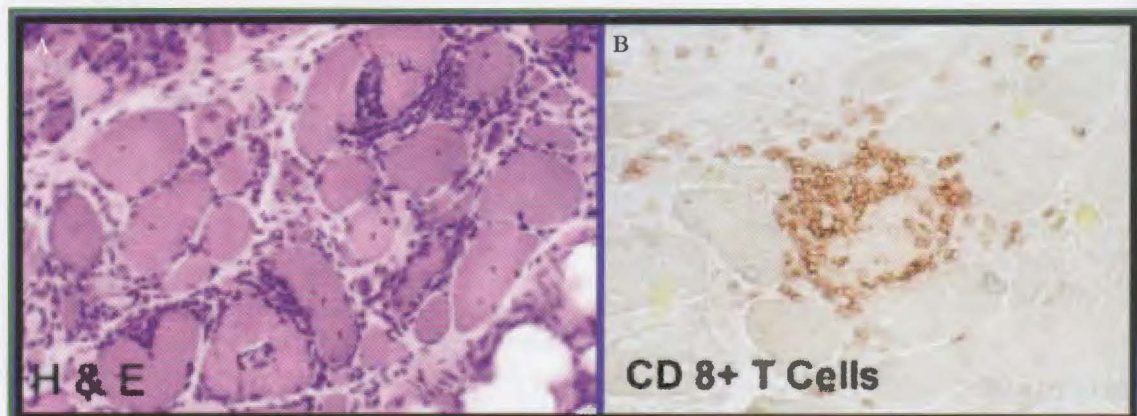


Figura 9.22 – Cellule TCD8+ circondano ed invadono le fibre muscolari (A); aumentata espressione dell'antigene MHC1 in tutte le fibre (B) nella PM.

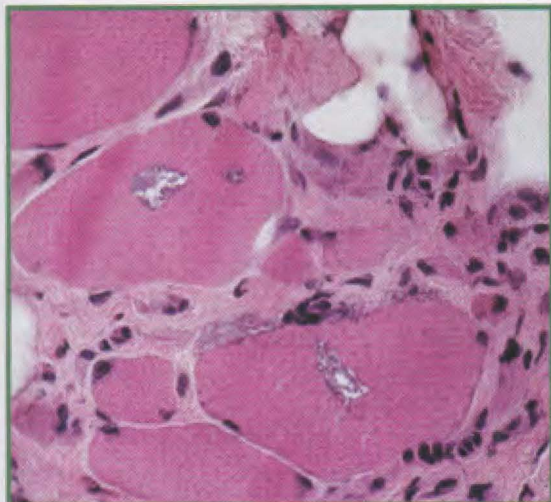


Figura 9.23 – Vacuoli citoplasmatici bordati da materiale granulare basofilo, infiltrati infiammatori e corpi inclusi nella polimiosite da corpi inclusi.

granuli basofili nei nuclei ed inclusioni eosinofile nel citoplasma (**Figura 9.23**).

Manifestazioni cliniche

Caratteristica è una *grave astenia dolorosa* a carico dei muscoli del cingolo scapolo-omeroale e pelvico, che vengono colpiti in modo simmetrico, progressivamente ingravescente. Il paziente ha difficoltà ad alzarsi da una sedia, a salire le scale, successivamente ad alzare le braccia e a sollevare il capo dal cuscino. Possono essere coinvolti i muscoli respiratori, della masticazione, della deglutizione e della fonazione. Malessere generale, febbre e calo ponderale sono più tipici della forma secondaria a neoplasia maligna. Nei bambini e nei giovani adulti è frequente che l'esordio sia di tipo acuto febbrile.

Nella dermatomiosite *l'interessamento cutaneo* (che può precedere, accompagnare o seguire la miopatia) è polimorfo, potendosi presentare come eritema diffuso (40% dei casi), edema duro a livello delle regioni periorbitali e periorali, *rash eliotropo* (25% dei casi) (**Figura 9.24**), papule (30% dei casi) localizzate alla superficie estensoria delle articolazioni metacarpo-falangee ed interfalangee prossimali



Figura 9.24 – Eritema eliotropico.



Figura 9.25 – Papule del Gottron.



Figura 9.26 – Segno del Gottron.

(*papule di Gottron*) (**Figura 9.25**), *rash maculare* (senza papule) localizzato alle superfici estensorie dei gomiti, delle ginocchia e delle caviglie (*segno di Gottron*) (**Figura 9.26**).

Nel 35% dei casi compaiono fenomeno di Raynaud o acrocianosi; le manifestazioni vasculitiche e le calcinosi sono più frequenti nella DM con evoluzione cronica specialmente nella forma pediatrica. Le calcificazioni sono localizzate ai gomiti, alle ginocchia, alle superfici flessorie delle dita e dei glutei. Un caratteristico coinvolgimento cutaneo, tipico della sindrome da anticorpi antisintetasi è denominato "mani da meccanico": il rash è ipercheratosico, con fessurazioni delle dita, particolarmente sul lato radiale del dito indice, bilateralmente.

L'interessamento polmonare è presente in circa il 50% dei casi: condiziona la prognosi ed è uno dei maggiori fattori di rischio per mortalità. Il coinvolgimento polmonare può essere secondario alla debolezza dei muscoli respiratori o alla presenza di fibrosi infiammatoria. L'interstiziopatia polmonare è comune nella PM-DM ed è frequentemente associata alla presenza di anticorpi antisintetasi; può essere riscontrata fino al 70% dei pazienti sottoposti a TC ad alta risoluzione e prove di funzionalità respiratoria. Il quadro più comune è la pneumopatia interstiziale, seguita da insufficienza ventilatoria; possibile la polmonite *ab ingestis* da disfagia per miosite del terzo prossimale dell'esofago.

La malattia cardiovascolare rappresenta un fattore di rischio per mortalità per i pazienti con PM-DM. Alterazioni della conduzione atrioventricolare e aritmie sono di frequente riscontro; sono descritte miocarditi e coronaropatie, così come il coinvolgimento dei piccoli vasi del miocardio.

Artralgie e/o artrite sono più frequentemente a carico delle piccole articolazioni di mani e piedi. L'artrite è tipicamente non erosiva, più frequentemente in pazienti con anticorpi anti Jo1 e/o anticorpi antisintetasi.

A livello dell'apparato gastroenterico è di frequente riscontro il reflusso gastroesofageo e la diarrea. La vasculite dei vasi del tratto GI può causare un sanguinamento così come fenomeni ischemici e infarto intestinale.

La sindrome da anticorpi antisintetasi, identificata dalla presenza di tali anticorpi, è caratterizzata da miosite, interstiziopatia polmonare, poliartrite delle piccole articolazioni e "mani da meccanico".

La dermatomiosite clinicamente amiotopica si diagnostica in presenza delle lesioni cutanee della dermatomiosite come unico segno clinico, in assenza di debolezza muscolare. La definizione proposta si basa sulla biopsia cutanea consistente con DM e assenza di segni clinici e di laboratorio indicativi di miosite.

La miosite a corpi inclusi colpisce più frequentemente soggetti adulti. Ha un esordio insidioso con iniziale coinvolgimento dei muscoli del cingolo pelvico. Può presentarsi con pattern più selettivi, interessando i muscoli distali delle estremità. Il coinvolgimento extramuscolare è raro.

Si tratta di patologie gravi il cui decorso clinico generalmente non si protrae oltre i 4-5 anni in quanto può intervenire una complicanza d'organo che porta all'exitus il paziente.

Naturalmente, l'evoluzione della patologia risulta più rapida nelle forme secondarie a neoplasia.

Parametri di laboratorio

Il coinvolgimento muscolare va valutato mediante il dosaggio degli enzimi muscolari e di proteine strutturali: CPK, AST, ALT, LDH e mioglobina aumentano in circa l'80-90% dei casi. L'analisi della CPK è utile anche per il monitoraggio dell'attività di malattia e quindi della risposta alla terapia farmacologica. Alcuni pazienti presentano tuttavia valori lievemente elevati di CPK nelle fasi avanzate della malattia. Gli anticorpi antinucleo sono riscontrati nel 60-70% dei pazienti con IIM, soprattutto nelle sindromi da overlap. Anticorpi miosite specifici, antiJO1, anti SRP, anti Mi-2 sono riscontrati in specifici pattern di patologia. È utile, inoltre, la valutazione degli indici generici di flogosi e degli esami biochimici di routine per valutare il coinvolgimento di altri organi e apparati.

Istologia

La biopsia muscolare rappresenta il "gold standard" per la diagnosi. Le manifestazioni anatomico-patologiche tipiche della PM-DM (Figura 9.25) comprendono: a) danno e necrosi dei miociti con le caratteristiche sopra descritte; b) presenza di fenomeni infiammatori nell'ambito delle strutture muscolari. Altri segni sono rappresentati da fenomeni di tipo rigenerativo delle cellule muscolari, dalla ipertrofia di quelle residue, atrofia di quelle interessate dal processo patologico nonché dalla sostituzione del muscolo necrotico con tessuto fibroso e adiposo.

Esami strumentali

L'elettromiografia (EMG) non mostra un quadro specifico ma indica la presenza di un danno miopatico. Le più frequenti anomalie riscontrate sono: 1) irritabilità muscolare caratterizzata da potenziali di fibrillazione inserzionali a riposo; 2) presenza di potenziali polifasici di breve durata e di bassa ampiezza nello stato di contrazione del muscolo esplorato.

È importante sottoporre il paziente a prove di funzionalità respiratoria, che possono mostrare un pattern restrittivo con diminuita capacità polmonare totale, ad esame emogasanalitico, a TC ad alta risoluzione del torace. Altri esami strumentali utili alla valutazione del danno d'organo sono l'elettrocardiogramma e l'ecocardiogramma per valutare il coinvolgimento cardiaco; le indagini ecografiche e radiologiche per l'interessamento articolare; indagini radiologiche e/o endoscopiche in presenza di sintomi intestinali. Inoltre nei casi sospetti si impongono le indagini diagnostiche necessarie ad escludere la presenza di una neoplasia maligna.

Diagnosi

Per facilitare la diagnosi vengono tuttora utilizzati i criteri proposti da Bohan e Peter che comprendono: 1) astenia che coinvolge i muscoli prossimali in maniera simmetrica; 2)

In breve

Le IIM comprendono diversi sottogruppi: 1) la PM, che esordisce tipicamente tra i 50-60 anni; 2) la DM, che mostra due picchi d'incidenza - tra 5-15 anni e tra 45-65 anni-; 3) la miosite a corpi inclusi (IBM), tipicamente diagnosticata dopo i 50 anni e rara nella popolazione più giovane; 4) la dermatomiosite clinicamente amiotopica (CADM), con un esordio tipico in età adulta. Circa il 10-40% dei pazienti affetti da PM-DM presenta anche un'altra patologia del connettivo. Numerosi studi hanno inoltre confermato una stretta associazione con le neoplasie (dal 4 al 42%), molto più evidente nei pazienti affetti da DM.

Un'associazione con geni coinvolti nella risposta immune e la familiarità per patologie autoimmuni nei parenti dei pazienti affetti da IIM, suggeriscono il ruolo di fattori genetici nella patogenesi della malattia. Fattori ambientali che sembrano essere implicati nelle IIM includono agenti infettivi, quali virus e batteri, e non-infettivi, come farmaci e altre sostanze.

Autoanticorpi sierici sono rilevabili in oltre il 50% dei soggetti affetti. Gli anticorpi clinicamente più importanti vengono distinti in due gruppi in base alla loro specificità: anticorpi miosite specifici (MSA) e anticorpi miosite associati (MAA). A livello microscopico, possiamo riconoscere due principali pattern di infiltrato infiammatorio a carico del tessuto muscolare. Il primo ha una distribuzione prevalentemente perivascolare, spesso nell'area perimisiale, tipico della DM. Il secondo pattern, tipico della PM, ha una distribuzione endomisiale.

Caratteristica è una grave astenia dolorosa a carico dei muscoli del cingolo scapolo-omeroale e pelvico, che vengono colpiti in modo simmetrico, progressivamente ingravescente. Nella dermatomiosite vi è un interessamento cutaneo polimorfo che può precedere, accompagnare o seguire la miopatia.

Il coinvolgimento muscolare va valutato mediante il dosaggio degli enzimi muscolari e di proteine strutturali: CPK, AST, ALT, LDH e mioglobina. La biopsia muscolare rappresenta il "gold standard" per la diagnosi. L'elettromiografia (EMG) non mostra un quadro specifico ma indica la presenza di un danno miopatico.

I farmaci più utilizzati al momento della diagnosi sono gli steroidi ad alto dosaggio (fino a 2 mg/Kg/die). Nei casi più gravi si somministrano gli immunosoppressori di tipo citotossico (i più utilizzati sono l'azatioprina e il metotrexate).

aumento degli enzimi muscolari; 3) reperti anomali all'esame elettromiografico; 4) riscontro tipico di miosite alla biopsia muscolare; 5) alterazioni cutanee tipiche della DM.

La diagnosi di PM è considerata certa se sono presenti tutti e 4 i primi criteri, mentre per la diagnosi di DM è necessaria la presenza del criterio 5 e di 3 dei 4 criteri per la PM.

La biopsia muscolare è spesso un esame difficile per una accurata diagnosi differenziale; attualmente si tende tuttavia a suddividere tali patologie sulla base della presenza di determinati anticorpi miosite associati. La sottoclassificazione più usata nella pratica clinica comprende la valutazione delle differenze cliniche, immunologiche ed istopatologiche che permettono di identificare la PM, la DM e la IBM.

Cenni di terapia

I farmaci più utilizzati al momento della diagnosi sono gli steroidi ad alto dosaggio (fino a 2 mg/Kg/die). Nei casi più gravi si somministrano gli immunosoppressori di tipo citotossico (i più utilizzati sono l'azatioprina e il metotrexate). Il dosaggio raccomandato di azatioprina è di 2 mg/Kg al giorno, mentre il metotrexate viene utilizzato ai dosaggi previsti per l'artrite reumatoide (fino a 25 mg a settimana). Altri immunosoppressori impiegabili sono il micofenolato e la ciclofosfamide (quest'ultima principalmente nelle forme severe di fibrosi polmonare). Utili possono essere i boli di immunoglobuline e.v. e la plasmaferesi. Nei casi di fallimento della terapia tradizionale, può essere opportuno ripetere la biopsia muscolare per confermare la diagnosi. Recenti evidenze sembrano supportare l'uso di farmaci biologici e del trapianto di cellule staminali emopoietiche. La IBM è usualmente non responsiva ai corticosteroidi. Con la terapia appropriata, si assiste ad un miglioramento in circa 3/4 dei pazienti, tuttavia senza una ripresa completa della funzione muscolare. Pertanto, una volta raggiunta la remissione, è fondamentale la terapia fisica e riabilitativa.

Lettere consigliate

Kelley's Textbook of Rheumatology (Eighth Edition 2009). Inflammatory diseases and muscle and other myopathies. Volume 2, chapter 78, pag. 1353-1380.

Autoimmune myopathies: autoantibodies, phenotypes and pathogenesis. AL. Mammen. Nature reviews Neurology volume 7; June 2011; 343-354.

Zampieri S, Valente M, Adami N, Biral D, Ghirardello A, Rampudda ME, Vecchiato M, Sarzo G, Corbiano S, Kern H, Carraro U, Bassetto F, Merigliano S, Doria A. Polymyositis, dermatomyositis and malignancy: a further intriguing link. Autoimmun Rev. 2010 Apr;9(6):449-53.

Miller FW. New approaches to the assessment and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies. Ann Rheum Dis. 2012 Apr;71 Suppl 2:i82-5.

Marie I, Mouthon L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. Autoimmun Rev. 2011 Nov;11(1):6-13.

Test di autovalutazione

1. Nella PM-DM sono coinvolti:
 - a. solo i muscoli striati
 - b. i muscoli striati e la cute
 - c. muscoli striati, cute e altri organi e apparati
2. La sindrome da anticorpi anti istidil tRNA sintetasi è legata alla presenza di anticorpi:
 - a. anti PM-Scl
 - b. anti Jo1
 - c. anti U1RNP
3. L'infiltrato perivascolare è tipico:
 - a. della DM
 - b. della IBM
 - c. della PM
4. La biopsia muscolare può mostrare:
 - a. danno e necrosi dei miociti
 - b. presenza di fenomeni infiammatori nell'ambito delle strutture muscolari
 - c. entrambe le precedenti

9.6 La sindrome di Sjögren

Roberto Gerli, Alessia Alunno, Elena Bartoloni

Cenni storici

La prima descrizione di un paziente con sindrome di Sjögren (SS) si fa in genere risalire a Mikulicz che nel 1892 descrisse un soggetto con tumefazione bilaterale della parotide e delle ghiandole lacrimali associate ad infiltrato di cellule mononucleari. Il termine di *sindrome di Mikulicz*, in realtà, è oggi solo talora adottato per identificare la presenza di infiltrati linfocitari focali in biopsie di ghiandole salivari, quadro istologico assai aspecifico in quanto possibile espressione di affezioni di varia natura. Dopo una prima descrizione di associazione tra sindrome secca e poliartrite da parte del francese Gougerot nel 1925, l'oculista svedese Sjögren descrisse nel 1933 il quadro clinico ed istopatologico di 19 pazienti con xerostomia e xeroftalmia, 13 dei quali con verosimile artrite reumatoide, per il quale usò la definizione di *cheratoconjuntivite secca*. Venti anni dopo, Morgan e Castleman sottolinearono le caratteristiche comuni dei quadri istologici descritti rispettivamente da Mikulicz e da Sjögren e negli anni successivi, con il riconoscimento delle due entità quali varianti del medesimo processo, il termine di SS fu accettato diffusamente dalla comunità scientifica. Negli anni sessanta, con la descrizione dei diversi aspetti clinici della sindrome e la scoperta di autoanticorpi circolanti, si posero le basi per il riconoscimento della natura sistemica ed autoimmune della SS. Tale concetto è stato poi messo in risalto dalla definizione di *esocrinopatia autoimmune* proposta da Tälal nel 1980 ed *epitelite autoimmune* avanzata da Skopouli e Moutsopoulos negli anni '90.

Definizione

La SS è una malattia autoimmune sistemica che determina una flogosi cronica prevalentemente delle ghiandole a secrezione esocrina con conseguente progressivo deficit funzionale delle stesse. Si distingue una forma isolata, definita primaria, nella quale al processo autoimmune ghiandolare si possono associare manifestazioni cliniche extra-ghiandolari ed elementi di laboratorio tipici di una connettivite ed una forma secondaria, associata cioè ad altra patologia autoimmune come l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico o la sclerosi sistemica.

Epidemiologia

La SS può presentarsi a qualsiasi età, sebbene il picco d'incidenza sia in genere tra la quarta e la quinta decade di vita con un rapporto femmine/maschi di circa 20:1. Gli studi di prevalenza indicano percentuali tra lo 0.1% ed il 4.6%, variabilità probabilmente dovuta non solo a differenze razziali, ma anche a differenti criteri classificativi adottati nei diversi studi. La SS comunque rappresenta sicuramente una delle più comuni connettiviti.

Istopatologia

Il quadro istologico riscontrabile alla biopsia delle ghiandole salivari, ma anche

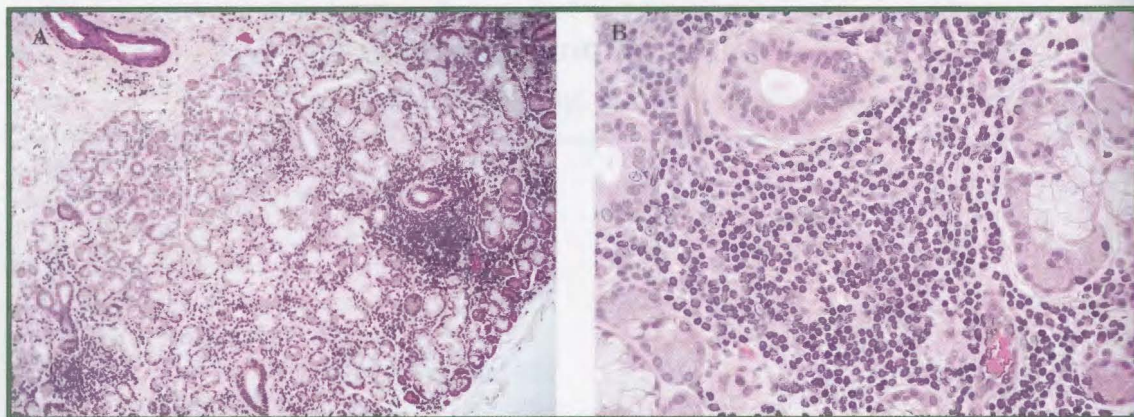


Figura 9.27 – Biopsia di ghiandola salivare minore di paziente con SS primaria. A) Si notano due infiltrati infiammatori focali periepiteliali. B) A maggiore ingrandimento si nota che l'infiltrato è rappresentato principalmente da linfociti e plasmacellule (Per gentile concessione del Prof. B. Falini, Sez. di Ematologia ed Immunologia Clinica, Dip. di Medicina, Università di Perugia).

nella maggior parte degli organi coinvolti, è caratterizzato da un infiltrato focale mononucleato in prevalenza linfocitario nel quale si distinguono anche plasmacellule e macrofagi (**Figura 9.27**). Nelle ghiandole salivari, gli infiltrati cellulari hanno una disposizione periepiteliale, intorno cioè ai dotti ed agli acini. I foci di più grandi dimensioni possono assumere l'aspetto di centri germinativi e confluire sino a sostituirsi al tessuto epiteliale.

Quadro clinico

Nella maggior parte dei pazienti, il decorso della sindrome di SS primaria è in genere benigno con lenta evoluzione nel tempo. Le manifestazioni cliniche possono essere locali e sistemiche, legate rispettivamente all'interessamento ghiandolare ed extra-ghiandolare (**Figura 9.28**). Quest'ultimo, presente in circa il 75% dei pazienti, in particolare nei soggetti con anticorpi anti-Ro ed anti-La, è dovuto a coinvolgimento *periepiteliale* con infiltrato linfocitario del tutto analogo a quello osservato nelle ghiandole esocrine (come nel caso dell'interessamento epatico o della nefrite interstiziale), o *extra-epiteliale* causato dalla

deposizione di immunocomplessi derivante dalla iperreattività delle cellule B (come nel caso della porpora, della neuropatia periferica o della glomerulonefrite).

Il tipico coinvolgimento oculare nella SS è la *cheratocongiuntivite secca*. Nella maggior parte dei casi il paziente non si rivolge al medico riferendo secchezza oculare, ma lamentando sensazione di corpo estraneo, bruciore, fotofobia od "occhio rosso", sintomi legati alle complicanze cheratitiche e/o congiuntivitiche della xeroftalmia, ma non specifici in quanto potenziali espressioni di diverse affezioni. Il test più usato per valutare la secre-

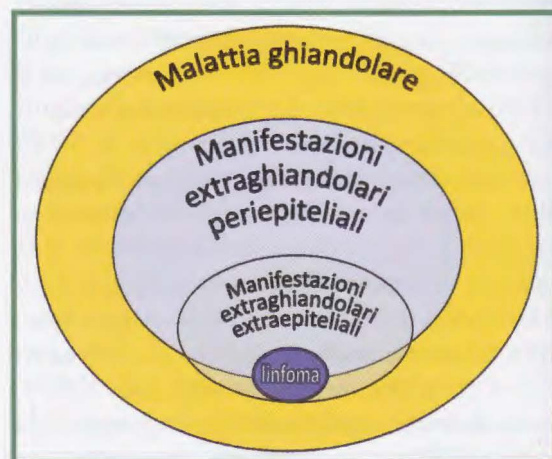


Figura 9.28 – Spettro clinico della SS primaria.



Figura 9.29 – Valutazione quantitativa della lacrimazione con il test di Schirmer. Si nota l'imbibizione della zona prossimale della carta bibula.

zione lacrimale è il *test di Schirmer*, i cui risultati però possono essere influenzati da alcuni fattori ambientali, come temperatura e grado di umidità. Una piccola striscia di carta bibula viene posta nel canto esterno del fornice congiuntivale inferiore per 5 minuti (**Figura 9.29**). Il test viene considerato patologico se l'imbibizione lacrimale risulta ≤ 5 mm. L'integrità corneale viene invece valutata con esame oftalmoscopico dell'occhio mediante l'uso di coloranti che si legano a cellule devitalizzate. Il colorante tradizionalmente impiegato è il Rosa Bengala, sebbene oggi venga spesso usato il Verde di Lissamina per la sua maggiore

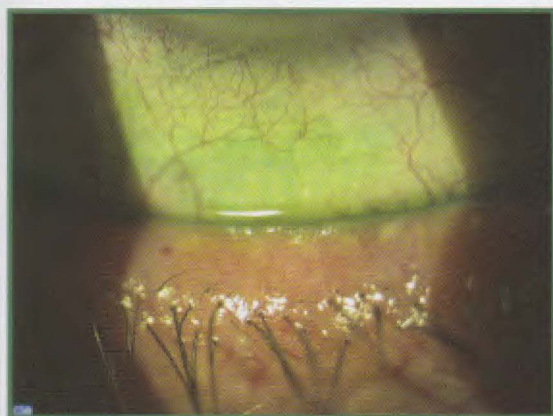


Figura 9.30 – Congiuntiva bulbare in paziente affetta da cheratocongiuntivite secca in corso di SS primaria: si osserva la positività al Verde di Lissamina (Per gentile concessione del Prof. C. Fiore, Sez. di Oculistica, Dip. di Scienze Chirurgiche e Biomediche, Università di Perugia).

tollerabilità (**Figura 9.30**). Solo di rado il paziente presenta una massa orbitaria espressione di tumefazione ghiandolare lacrimale.

Nell'interessamento orale, al contrario di quello oculare, il paziente avverte chiaramente la sensazione di secchezza con continua necessità di bere. Può riferire inoltre disgeusia e bruciore al cavo orale e la lingua può presentarsi iperemica e liscia per perdita delle papille filiformi. La carenza di saliva rende difficile l'eloquio prolungato e la deglutizione senza ausilio di liquidi, con conseguente disfagia. La mancanza delle proprietà antibatteriche della saliva accelera lo sviluppo di carie con possibile edentulia precoce che si può sviluppare in meno di 10 anni dall'inizio dei sintomi xerostomici ed infezioni al cavo orale, in particolare micosi da *Candida albicans*. Inoltre, poiché la saliva ha un elevato pH in grado di neutralizzare il reflusso acido dello stomaco, i soggetti con SS possono essere predisposti a reflusso gastro-esofageo con pirosi e dolore retrosternale o talora reflusso tracheale, con sintomi che possono simulare infezione del tratto respiratorio superiore.

Caratteristica della flogosi ghiandolare è la tumefazione delle parotidi o delle ghiandole salivari sublinguali o sottomandibolari. La tumefazione, mono- o bilaterale, è spesso episodica e ricorrente associata a dolore locale (**Figura 9.31A-B**). È causata il più delle volte dall'infiltrato flogistico cronico, ma può essere dovuta talora a formazione di calcoli favoriti da una maggiore densità della saliva o ad infezione locale a cui sono predisposti tali soggetti per l'alterazione strutturale scialoadenitica cronica. La tumefazione può diventare a volte cronica e persistente, non dolente e dura di consistenza, aspetti che impongono indagini tese ad escludere l'insorgenza di un linfoma.

Ai fini diagnostici, il flusso salivare globale può essere quantificato misurando la saliva raccolta in una provetta dal paziente invitato a mantenere la bocca aperta per 15 minuti (scialometria). Normalmente, in tale arco di tempo, viene prodotta una quantità di saliva superiore a 1,5 ml.

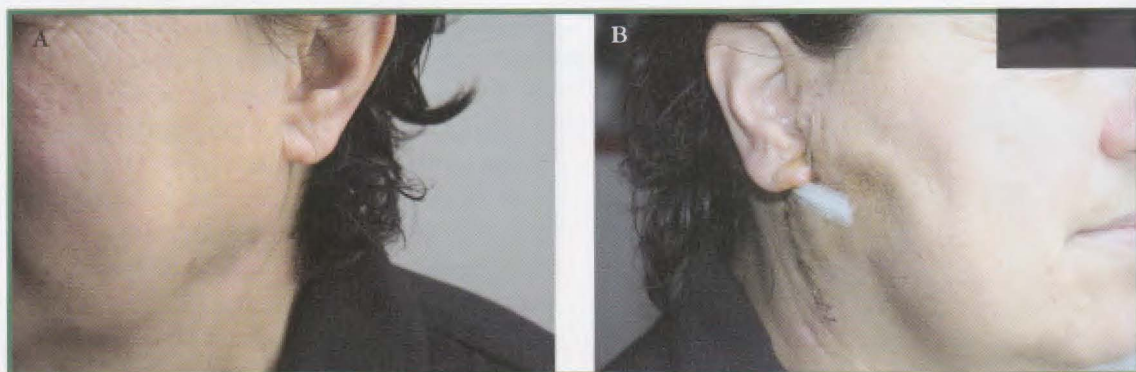


Figura 9.31 – Tumefazione parotidea bilaterale in una paziente con SS primaria. A) parotide sinistra; B) parotide destra dove veniva effettuata biopsia: il quadro istopatologico denotava un infiltrato linfocitario senza elementi di malattia linfoproliferativa maligna.

La scialoadenite può essere documentata tradizionalmente con la scialografia parotidea, esame radiografico che consente, mediante somministrazione di mezzo di contrasto idrosolubile attraverso il dotto di Stenone, la visualizzazione di scialectasie puntiformi o cavitare sino a destrutturazione dei dotti salivari principali, espressione del danno tissutale cronico (**Figura 9.32A-B**). Altra tecnica tradizionale impiegata è la scintigrafia che mostra ritardo della captazione, ridotta concentrazione o ritardata eliminazione del tracciante radioattivo, compatibili con la flogosi cronica. Più di recente, stanno assumendo rilievo sempre maggiore per la diagnosi ed il monitoraggio del danno parotideo tecniche di immagine non invasive, quali l'ecografia

e la risonanza magnetica nucleare (**Figura 9.33A-B**). È importante comunque sottolineare che anche queste tecniche forniscono elementi aspecifici di scialoadenite cronica.

Maggiore specificità diagnostica è invece fornita dalla biopsia che in genere viene condotta a livello delle ghiandole salivari minori su mucosa superficialmente non infiammata del labbro inferiore. L'infiltrato mononucleato focale, già descritto in precedenza (**Figura 9.27**), viene definito *focus* quando l'aggregato è costituito da almeno 50 cellule. Una biopsia è considerata significativa ai fini della diagnosi di SS se è rilevabile almeno un *focus* ogni 4 mm² di tessuto ghiandolare.

Le manifestazioni di secchezza (*sindrome sicca*) possono coinvolgere anche altri

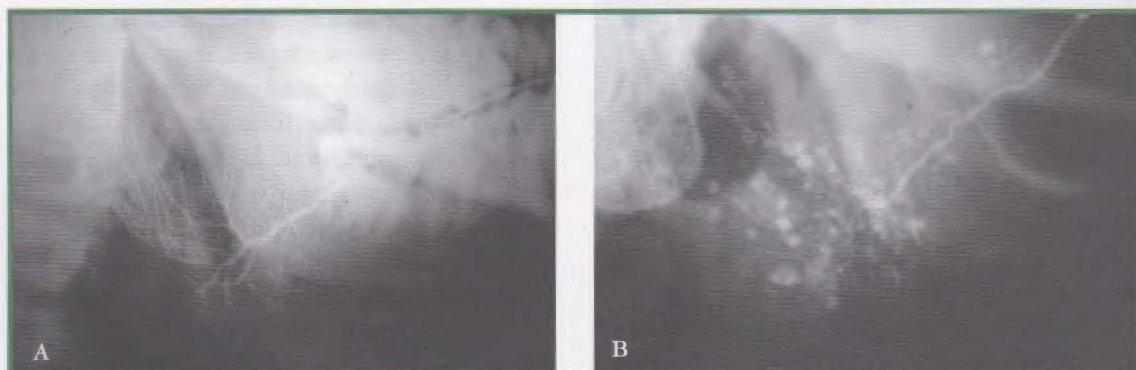


Figura 9.32 – Scialografia. A) parotide normale; B) scialoadenite cronica in corso di SS primaria con multiple scialectasie e destrutturazione dei dotti salivari.

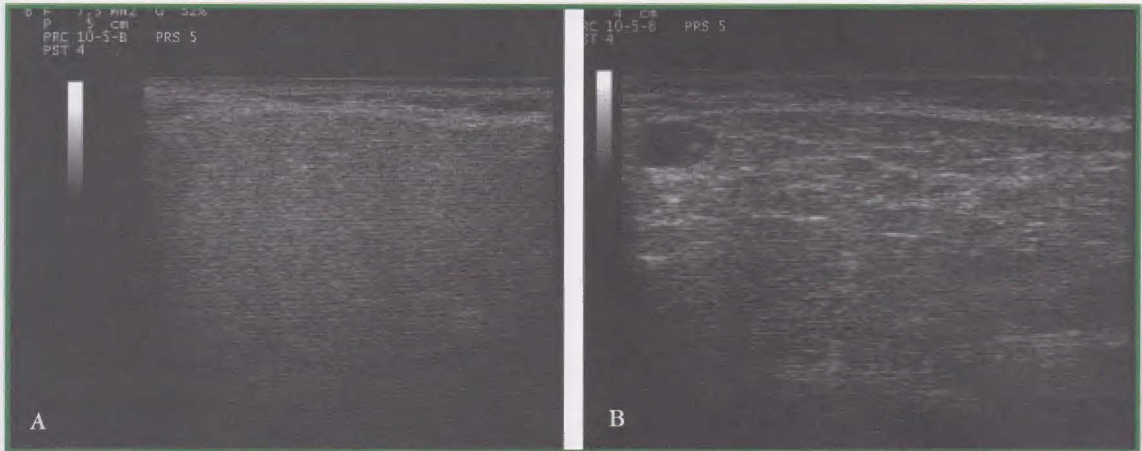


Figura 9.33 – A) Ecografia di parotide normale: ecostruttura finemente granulare ed omogenea; B) Ecografia parotidea in soggetto con SS primaria: ecostruttura grossolana e disomogenea con strie iperecogene ed aree di degenerazione cistica.

apparati ghiandolari. L'interessamento del naso può condurre ad infiammazioni della mucosa ed epistassi, quello della trachea a tosse secca e quello cutaneo a prurito. Nella donna la secchezza vaginale facilita prurito, infezioni locali e dispareunia. La carenza di secrezione esocrina può riflettersi anche con disfunzione pancreatica, mentre la riduzione del muco gastrico può favorire gastrite superficiale e gastrite atrofica antrale.

Le manifestazioni sistemiche sono frequenti nei soggetti con SS primaria. Il paziente può accusare sia sintomi costituzionali aspecifici quali malessere, astenia generalizzata, facile affaticamento, artromialgie e febbre, che sintomi legati ad interessamenti extra-ghiandolari d'organo. Le patologie da immunocomplessi sono in genere quelle prognosticamente più gravi.

Oltre che con artromialgie, l'interessamento muscolo-scheletrico può manifestarsi anche con quadri artritici transitori/intermittenti o cronici poliarticolari simil-reumatoidei; in tutti i casi comunque la sinovite non è mai erosiva. L'evidenza di miosite clinicamente conclamata è evenienza piuttosto rara, sebbene sia descritto il riscontro istologico di flogosi muscolare in una percentuale significativa di soggetti con SS del tutto asintomatici.

Cute e microcircolo rappresentano un frequente bersaglio dell'interessamento extra-ghiandolare nella SS. La lesione più classica è la *porpora palpabile* su base vasculitica leucocitoclastica che può essere associata a crioglobulinemia, anticorpi anti-Ro o ipergammaglobulinemia (**Figura 9.34**). Meno frequente è la vasculite orticarioide. Vi sono poi descrizioni di svariate lesioni cutanee di natura non vasculitica quali ad esempio lesioni fotosensibili simili a quelle del lupus cutaneo subacuto in soggetti anti-Ro⁺, porpora trombocitopenica, livedo reticularis, alopecia.



Figura 9.34 – Porpora vasculitica in una paziente con SS primaria ed anticorpi anti-Ro (SSA). (Per gentile concessione del Prof. P. Lisi, Sez. di Dermatologia Clinica, Allergologica e Venereologica, Dip. di Medicina. Università di Perugia).

Il fenomeno di Raynaud è uno degli interessamenti vascolari più comuni nella SS. È importante dal punto di vista diagnostico in quanto può rappresentare uno dei primi sintomi d'esordio della malattia. Inoltre, essendo in genere presente in soggetti con anticorpi antinucleo positivi, la definizione del tipo di specificità antinucleare può orientare la diagnosi verso una forma primaria o una forma di SS associata ad altra connettivite. Nella forma primaria usualmente non determina lesioni ischemiche digitali denotando quindi un decorso benigno.

Il coinvolgimento polmonare può interessare l'albero bronchiale e bronchiolare o l'interstizio. In entrambi i casi un coinvolgimento subclinico è di frequente dimostrabile anche precocemente mediante prove di funzionalità respiratoria e lavaggio bronco-alveolare (alveolite linfocitaria), ma un'evoluzione verso malattia grave e progressiva è abbastanza rara. È da ricordare che la tosse secca spesso lamentata dal paziente può essere conseguenza della *xerotrachea* associata a difetto di "clearance" mucociliare.

L'interessamento cardiaco è sporadico con possibili pericarditi ed ipertensione polmonare. Feti di madri con SS ed anticorpi circolanti anti-Ro possono presentare blocco cardiaco congenito, analogamente a quanto descritto nel lupus.

Le manifestazioni renali possono essere di due tipi: la prima e più frequente è una *acidosi tubulare distale*, espressione di epitelite tubulo-interstiziale con infiltrato linfocitario che colpisce soggetti più giovani e presenta il più delle volte un decorso benigno; la seconda, più rara, è una glomerulonefrite potenzialmente evolvente verso insufficienza renale che è in genere legata alla presenza di crioglobulinemia ed ipocomplementemia e quindi espressione di malattia da immuno-complessi.

Un'epatite autoimmune di modesta entità può far parte anch'essa del classico quadro istologico dell'epitelite linfocitaria della SS. Ampiamente descritta è l'associazione della

SS con la cirrosi biliare primitiva e la presenza di anticorpi anti-mitocondrio in un soggetto con SS è fortemente indicativa di evoluzione verso tale patologia epatica. È infine da accennare all'interesse suscitato negli ultimi anni dal possibile ruolo eziopatogenetico dell'HCV nella SS e nella crioglobulinemia, patologie spesso associate ed entrambe gravate da aumentato rischio per malattia linfoproliferativa.

Uno degli interessamenti extra-ghiandolari più significativi è quello neurologico. Una neuropatia periferica, il più delle volte neurosensoriale e solo di rado motoria, è abbastanza comune ed è il risultato di una vasculite la cui gravità condiziona l'espressione clinica della stessa. Altri classici interessamenti sono rappresentati da neuropatia del trigemino, deficit uditivo neurosensoriale ed alterazioni del sistema nervoso autonomo. Il sistema nervoso centrale è raramente coinvolto nella SS ma sono possibili vasculiti, lesioni demielinizzanti tipo sclerosi multipla e mielopatie trasverse acute o progressive.

Dal punto di vista ematologico, il riscontro di leucopenia e di anemia normocitica da disordine cronico è molto frequente. Per quanto non sia rara inoltre l'evidenza di test di Coombs positivo e piastrinopenia moderata, non è comune l'evoluzione verso pancytopenia sintomatica.

Come dimostrato in altri disordini autoimmunitari sistemici, è frequente l'associazione con patologie autoimmunitarie d'organo tra le quali le più descritte sono la tiroidite autoimmune di Hashimoto, la già citata cirrosi biliare primitiva e la celiachia.

Complicanze linfoproliferative

Il potenziale sviluppo di malattia linfoproliferativa nella SS è ben documentato con un rischio di linfoma 30-40 volte superiore rispetto alla popolazione generale. In genere si tratta di linfomi non-Hodgkin a cellule B

Tabella 9.21 – Elementi clinici e di laboratorio che possono far sospettare insorgenza o rappresentare fattore di rischio di linfoproliferazione maligna in pazienti con SS.

Sintomi e segni obiettivi	Dati di laboratorio
Febbricola cronica	Progressivo ↑ dell'ipergammaglobulinemia
Linfoderiopia diffusa e persistente	Comparsa di ipogammaglobulinemia
Splenomegalia	↓ o scomparsa di fattore reumatoide ed autoanticorpi
Tumefazione parotidea persistente	Leucopenia di nuova insorgenza ed anemia progressiva
Infiltrati polmonari	Riduzione del C4
Vasculite	Crioglobulinemia

che spesso si sviluppano nella zona marginale (*mucosa-associated lymphoid tissue, MALT*). Lo sviluppo è perlopiù extra-nodale, con localizzazione alle ghiandole salivari in oltre la metà dei casi ed al tratto gastrointestinale, al polmone, alla cute ed alla tiroide negli altri. Gli elementi clinico-laboratoristici che possono indurre al sospetto sviluppo di linfoproliferazione o che rappresentano un fattore di rischio per linfoma in un paziente con SS sono elencati nella **tabella 9.21**. La sopravvivenza in questi soggetti è condizionata dal grado di malignità del linfoma, con prognosi peggiore nei casi di linfomi a grado alto/intermedio.

rappresentate dagli antigeni Ro (SSA) e La (SSB). Gli anticorpi anti-Ro/SSA sono riscontrabili nel 60% dei pazienti con SS, ma caratterizzano anche il 40% di soggetti con lupus eritematoso sistemico. Gli anti-La/SSB hanno una sensibilità minore essendo presenti in circa il 40% dei casi di SS, ma presentano una migliore specificità: sono infatti riscontrabili, oltre che nella SS, solo nel 5-10% di soggetti lupici e risultano altamente predittivi di infiltrato flogistico ghiandolare.

Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi della SS primaria è caratterizzata da un processo sequenziale a diverse fasi che conduce ad un danno selettivo delle ghiandole esocrine con conseguente disfunzione dell'organo bersaglio. Sebbene i precisi meccanismi alla base del processo eziopatogenetico non siano ancora ben definiti, l'ipotesi autoimmune è quella più accreditata. Secondo tale modello (**Figura 9.35**), antigeni *self* alterati, espressi dall'epitelio delle ghiandole esocrine, indurrebbero un'abnorme risposta immunitaria. Questo processo potrebbe essere innescato da una specifica combinazione di fattori intrinseci, cioè una predisposizione individuale di tipo genetico per la presenza ad esempio dell'HLA-B8 e DR3, ed estrinseci, rappresentati da agenti esogeni di probabile natura

Reperti di laboratorio

L'iperreattività B cellulare si esprime sierologicamente con ipergammaglobulinemia policlonale che può portare nel tempo allo sviluppo di proliferazione monoclonale. L'incremento delle immunoglobuline circolanti è la principale causa dell'aumento della VES che in genere non si accompagna ad elevazione della proteina C reattiva. Molto frequente in questi soggetti è la presenza di fattore reumatoide circolante riscontrabile nel 60-70% dei pazienti affetti. Infine, quale espressione della condizione autoimmunitaria sistemica della patologia, sono riscontrabili anticorpi antinucleo ad alto titolo a *pattern* granulare le cui classiche specificità antigeniche sono

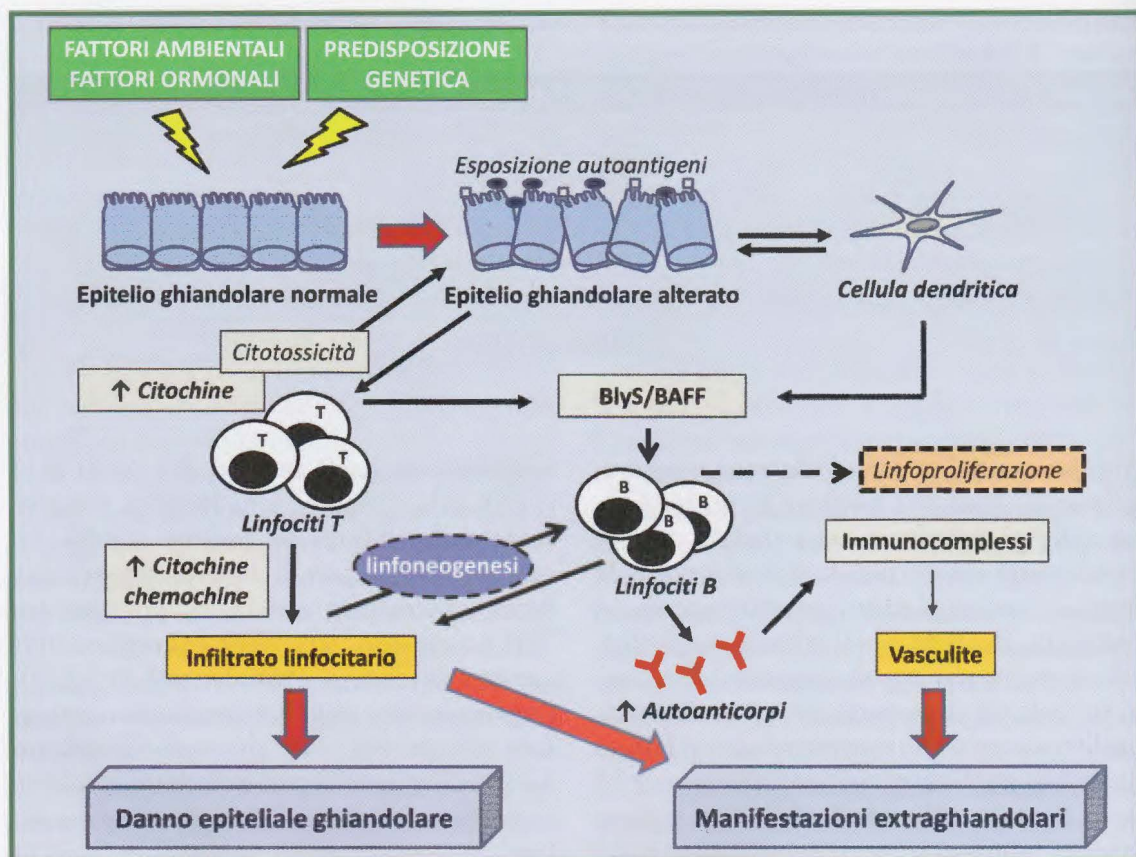


Figura 9.35 – Eziopatogenesi della SS primaria: ipotesi autoimmune.

virale, come l'HCV, l'EBV od altri. La netta prevalenza del sesso femminile nei pazienti con SS ha fatto inoltre ipotizzare un ruolo di alcuni ormoni sessuali nella patogenesi della sindrome, sebbene non vi siano ancora oggi chiare dimostrazioni in tal senso. In questi soggetti geneticamente predisposti, la risposta immunitaria verso tali antigeni esogeni determinerebbe una rottura della tolleranza con esposizione sulla superficie delle cellule epiteliali, anche attraverso meccanismi apoptotici, di autoantigeni quali ad esempio le ribonucleoproteine Ro/La o le fodrine. Ciò favorirebbe migrazione ed attivazione *in situ* di cellule T ed iperreattività di cellule B con produzione di autoanticorpi ed immunocomplessi, così come testimoniano le tipiche lesioni istopatologiche caratterizzate da infiltrato in prevalenza

di linfociti T (con rapporto CD4/CD8 di circa 4:1) e di linfociti B. Uno squilibrio nei meccanismi apoptotici può da un lato favorire la persistenza dell'infiltrato flogistico ghiandolare e, dall'altro, contribuire alla proteolisi di autoantigeni esocri e favorire la distruzione dell'epiteliale ghiandolare anche attraverso meccanismi citotossici. La cronica attivazione policlonale delle cellule B è inoltre condizione che può favorire una possibile proliferazione oligo-monoclonale culminante nel possibile sviluppo di malattie linfoproliferative.

Il reclutamento e l'interazione delle cellule T e B è controllato da molecole solubili, quali citochine e chemochine, in grado a loro volta di contribuire alla perpetuazione delle lesioni autoimmuni. Tali molecole sono coinvolte nell'organizzazione dell'in-

filtrato a carico delle ghiandole esocrine, regolando la localizzazione dei linfociti T e B nell'ambito del tessuto. Le cellule linfocitarie, infatti, possono rimanere sparse nel tessuto od organizzarsi a formare strutture simili a quelle che si osservano negli organi linfoidi secondari. Questo processo, chiamato linfomoneogenesi ectopica, determina la formazione di aggregati di linfociti B e di vere e proprie strutture simili a centri germinativi, in cui vi è la massima produzione di autoanticorpi. È da notare che la presenza di tali strutture appare come fattore predisponente allo sviluppo di linfomi non-Hodgkin. Tra i diversi mediatori responsabili dell'attivazione B cellulare nella SS, di recente ha acquisito crescente interesse il *B-lymphocyte stimulator* (BlyS) o *B-cell activating factor* (BAFF), del quale sono stati riscontrati alti livelli sia in circolo che nel tessuto ghiandolare infiammato.

Infine, la frequente evidenza di discrepanza tra entità di danno tissutale ed alterazione funzionale delle ghiandole, ha indotto a considerare una disfunzione del sistema nervoso autonomo (principalmente parasimpatico), che esercita un fisiologico controllo sulla secrezione esocrina, quale ulteriore meccanismo di riduzione della produzione dei secreti. Ciò potrebbe essere conseguente ad iper-regolazione dei recettori colinergici muscarinici M₃, ad inibizione anticorpo-mediata di tali recettori o ad incremento dei livelli di colinesterasi.

Diagnosi

Non esistono dei criteri diagnostici codificati, ma solo criteri classificativi. Quelli maggiormente impiegati sono i criteri elaborati dal gruppo di consenso europeo-americano riportati nella **tabella 9.22**. Per la classificazione di SS *primaria* sono necessari almeno 4 criteri uno dei quali deve essere rappresentato da positività della biopsia o degli anti-Ro/La. In alternativa, sono sufficienti almeno 3

Tabella 9.22 – Criteri classificativi europeo-americani della SS.

I. Sintomi oculari: una risposta positiva ad almeno una delle seguenti domande: <ol style="list-style-type: none"> 1. Ha una fastidiosa sensazione giornaliera di secchezza oculare da più di 3 mesi? 2. Ha una sensazione ricorrente di sabbia negli occhi? 3. Fa uso di lacrime artificiali per più di tre volte al giorno?
II. Sintomi orali: una risposta positiva ad almeno una delle seguenti domande: <ol style="list-style-type: none"> 1. Ha una sensazione giornaliera di secchezza orale da più di 3 mesi? 2. Ha avuto da adulto tumefazione ricorrente o persistente delle ghiandole salivari? 3. È costretto a bere frequentemente per aiutare la deglutizione di cibi secchi?
III. Segni oculari: positività di almeno uno dei seguenti test: <ol style="list-style-type: none"> 1. Test di Schirmer I (≤ 5 mm in 5 minuti) 2. Test al Rosa Bengala o ad altri coloranti vitali
IV. Istopatologia: scialoadenite focale con un focus score ≥ 4 /mm ² nelle ghiandole salivari minori
V. Segni di coinvolgimento delle ghiandole salivari (positività di almeno uno dei seguenti esami): <ol style="list-style-type: none"> 1. Flusso salivare globale non stimolato (≤ 1.5 ml in 15 minuti) 2. Scialografia parotidea 3. Scintigrafia salivare
VI. Autoanticorpi: presenza nel siero dei seguenti autoanticorpi: Anti-Ro(SSA) e/o Anti-La(SSB)

dei 4 criteri obiettivi (III-VI). Per la definizione di SS *secondaria*, è necessaria la coesistenza di una definita connettivite con un sintomo e due segni obiettivi di sindrome secca. I criteri di esclusione sono rappresentati dalle principali condizioni che possono mimare la SS quali pregressa radioterapia a testa/collo, pregresso linfoma, sarcoidosi, *graft versus host diseases*, infezione da HCV, HTLV-1 o HIV. Importante è poi escludere l'assunzione di farmaci ad azione anticolinergica o che comunque possano favorire secchezza (parasimpaticolitici, antiipertensivi, anti-psicotici).

Prognosi

La SS è una patologia cronica con uno spettro di malattia molto ampio che richiede un monitoraggio per valutare significativi deterioramenti della funzionalità ghiandolare, diffusione in siti extra-ghiandolari e comparsa di complicanze. Il decorso clinico della SS è comunque in genere benigno, sebbene la presenza di patologie vasculitiche da immunocomplessi possa rappresentare un elemento prognosticamente sfavorevole. Benché non esistano studi prospettici di lunga durata con ampie casistiche, c'è evidenza di una certa riduzione di sopravvivenza rispetto alla popolazione generale legata non tanto alle manifestazioni extra-ghiandolari vasculitiche, quanto alla comparsa di malattia linfoproliferativa maligna.

Cenni di terapia

La secchezza oculare è comunemente trattata con successo con preparati di lacrime artificiali e, nei casi più gravi e refrattari, con applicazione di ciclosporina topica. Il trattamento della xerostomia presenta maggiori difficoltà in quanto i vari preparati tesi a stimolare o sostituire la saliva non si sono rivelati così efficaci. Nei casi più impegnativi di xerostomia, possono essere impiegati oralmente la pilocarpina o la cevimeleina, agonisti colinergici che si legano ai recettori muscarinici. È comunque molto importante assicurare una continua igiene del cavo orale per ridurre le complicanze infettive e l'evoluzione della carie. Analoghe avvertenze igieniche sono consigliabili a livello vaginale, associando l'uso di lubrificanti per la dispareunia.

Per il controllo delle artro-mialgie e delle artriti, a parte l'uso di antinfiammatori non steroidei, l'idrossiclorochina (200-400 mg/die) è un farmaco di notevole utilità anche per risparmiare corticosteroidi sistemici a

In breve

La sindrome di Sjögren primaria è una malattia autoimmune sistemica che colpisce principalmente le ghiandole a secrezione esocrina. La forma secondaria si associa ad altra connettivite nota.

Infiltrati flogistici prevalentemente linfocitari di tipo focale infiltrano e distruggono l'epitelio ghiandolare portando ad un deficit di secrezioni. In circolo sono presenti elementi di malattia autoimmune sistemica come fattore reumatoide, anticorpi antinucleo e soprattutto anticorpi anti-Ro(SSA) ed anti-La(SSB).

I principali coinvolgimenti ghiandolari interessano occhi e cavo orale con conseguente xerofthalmia e xerostomia ma il coinvolgimento flogistico ed iposecretivo può colpire tutte le ghiandole esocrine.

Tipica della sindrome è la tumefazione ricorrente della parotide mono- o bilaterale.

Nella forma primaria la sinovite articolare può ricordare l'artrite reumatoide ma non è mai erosiva ed il fenomeno di Raynaud non determina in genere lesioni ischemiche organiche digitali.

Le manifestazioni extraghiandolari periepiteliiali sono dovute ad infiltrati linfocitari analoghi a quelli ghiandolari che invadono il tessuto epiteliale di fegato, rene e polmone e presentano una prognosi favorevole.

Le manifestazioni extraghiandolari extra-epiteliiali sono dovute a vasculite cutanea, renale e del sistema nervoso e sono gravate da prognosi peggiore.

I pazienti hanno un maggior rischio di sviluppo di linfoproliferazione maligna B cellulare rispetto alla popolazione generale.

basse dosi. Questi ultimi sono impiegati a posologia più elevata (0,5-1 mg/Kg/die) per il trattamento delle manifestazioni extraghiandolari più gravi, eventualmente in associazione ad immunosoppressori come l'azatioprina, il methotrexate o la ciclofosfamide, da usare comunque con discrezione considerando il rischio di linfoma. Interessanti prospettive sembra dare l'impiego di farmaci biotecnologici come il rituximab, rivolto verso la molecola di superficie CD20 dei linfociti B, ed il belimumab, rivolto verso il già citato BlyS, che appare rivestire un rilevante ruolo patogenetico.

Letture consigliate

- Sc. Clair EV. Sjögren's syndrome. In: Kelley's Textbook of Rheumatology. Firestein GS, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. Elsevier Saunders Ed. 2012.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X. Primary Sjögren's syndrome. BMJ 2012;344:e3821.
- Peri Y, Agmon-Levin N, Theodor E, Shoenfeld Y. Sjögren's syndrome, the old and the new. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2012;26:105-17.
- Tzioufas AG, Mitsias DI, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome. In: Rheumatology. 5th Edition. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Mosby Ed. Elsevier Ltd. 2012.

Test di autovalutazione

- La SS colpisce in prevalenza:
 - maschi con rapporto 20:1
 - femmine con rapporto 4:1
 - femmine con rapporto 20:1
 - maschi con rapporto 4:1
- Nella SS è descritta una predisposizione genetica associata a:
 - HLA-B27 e B51
 - HLA-DR3 e B8
 - HLA-B51 e DR4
 - HLA-DR2 e DR4
- L'infiltrato cellulare ghiandolare nella SS è rappresentato essenzialmente da:
 - macrofagi e neutrofili
 - linfociti T e neutrofili
 - plasmacellule e macrofagi
 - linfociti e plasmacellule
- La xerofthalmia in corso di SS può favorire una:
 - panuveite
 - cheratocongiuntivite
 - retinite
 - irite
- La xerostomia in corso di SS può favorire:
 - adentulia
 - infezioni micotiche
 - disfagia
 - tutte le precedenti
- Una tumefazione parotidea in corso di SS:
 - non è mai di natura infettiva
 - è solo bilaterale
 - può essere espressione di linfoma
 - non è mai dolente
- Esame importante ai fini diagnostici di SS è:
 - la biopsia delle ghiandole salivari minori
 - la biopsia delle ghiandole lacrimali
 - la biopsia epatica
 - la biopsia di mucosa integra del cavo orale
- I reperti biotipici classici di SS fanno rilevare un infiltrato:
 - periduttale diffuso con cellule giganti
 - periacinare di tipo granulomatoso
 - periduttale e periacinare focale di cellule mononucleari
 - periadiposo focale di linfociti T e B
- Le manifestazioni extra-ghiandolari in corso di SS sono dovuti a:
 - coinvolgimento flogistico intraepitelliale e del microcircolo
 - vasculite necrotizzante
 - coinvolgimento fibrotico non flogistico
 - coinvolgimento flogistico periepiteliale e vasculite da immunocomplessi
- La sinovite della SS è tipicamente:
 - non erosiva
 - oligo-articolare
 - monoarticolare
 - erosiva
- La più frequente lesione cutanea nella SS è:
 - l'eritema nodoso
 - l'alopecia
 - la porpora palpabile
 - la fascite

12. Il coinvolgimento renale in corso di SS è caratterizzato da:
- a. glomerulonefrite da epitelite autoimmune
 - b. sindrome nefritica o nefrosica
 - c. nefrite tubulo-interstiziale da immunocomplessi
 - d. da nefrite tubulo-interstiziale o glomerulonefrite
13. La SS si può associare a:
- a. crioglobulinemia
 - b. fenomeno di Raynaud
 - c. neuropatia periferica
 - d. tutte le precedenti
14. Una frequente manifestazione in corso di SS è:
- a. l'ipogammaglobulinemia
 - b. la leucopenia
 - c. la trombocitopenia
 - d. l'anemia emolitica
15. Gli autoanticorpi classicamente associati alla SS primaria sono gli anticorpi:
- a. anti-Ro (SSA) ed anti-P
 - b. anti-La (SSA) ed anti-Sm
 - c. anti-recettori muscarinici ed anti-tiroide
 - d. anti-Ro (SSA) ed anti-La (SSB)
16. La SS è gravata da rischio di sviluppo di:
- a. linfoma a cellule B spesso di origine extra-nodale
 - b. linfoma a cellule T spesso di origine nodale
 - c. linfoma a cellule B in genere di origine nodale
 - d. linfoma a cellule T di origine timica

9.7 La connettivite mista (MCTD)

Linda Carli, Marta Mosca, Stefano Bombardieri

Introduzione

La Connettivite Mista (MCTD) fu descritta per la prima volta da Sharp nel 1972 come una condizione caratterizzata dalla sovrapposizione di caratteristiche del Lupus Eritematoso Sistemico (LES), della Sclerosi Sistemica (SSc) e della Polidermatomiosite (PM/DM), in associazione con la presenza di anticorpi contro una ribonucleoproteina (RNP) ad alto titolo. È tuttora in discussione se la MCTD sia un'entità clinica distinta, o rappresenti invece una sindrome overlap, o piuttosto un "ponte" fra le tre diverse connettiviti definite nel contesto dell'ampio spettro dell'autoimmunità.

Epidemiologia

In base ai dati più recenti, la prevalenza della MCTD corrisponderebbe a circa 10 casi su 100000 abitanti. Essa è superiore nelle donne rispetto agli uomini per un rapporto di circa 9 a 1. Non sembrano esistere significative eterogeneità di espressione nelle varie etnie, in particolare non appare più frequente fra gli Afro-Caraibici, come invece accade per il LES.

Manifestazioni cliniche

Le manifestazioni cliniche della MCTD all'esordio e durante il follow-up sono riportate in **tabella 9.23**. L'esordio della MCTD

è variabile e solitamente caratterizzato dalla presenza di fenomeno di Raynaud o di artrite. Fino al 90% dei pazienti può presentare fenomeno di Raynaud; per questo esso viene incluso in tutti i diversi criteri classificativi della MCTD. Circa il 50% dei pazienti con MCTD ha alterazioni dei capillari del fondo ungueale simili a quelle dei pazienti con SSc.

L'impegno articolare è comune e si caratterizza per una artrite simmetrica di mani e polsi. Nel 20% dei pazienti può essere presente una artrite erosiva, come anche la tendenza a sviluppare una artropatia di Jaccoud.

La miosite, infrequente all'esordio, può invece interessare fino al 70% dei pazienti durante il follow-up. L'interessamento muscolare in corso di MCTD sembra essere meno severo rispetto a quello tipico della PM/DM e appare maggiormente responsivo alla terapia. Da un punto di vista istologico la miosite nella MCTD assomiglia a quella della DM. Molti pazienti lamentano mialgie diffuse, che devono essere distinte dalla miosite. L'interessamento polmonare è rappresentato prima di tutto dall'ipertensione arteriosa polmonare, che corrisponde alla prima causa di morte in questa categoria di pazienti. Essa appare correlata con la vasculopatia delle arterie polmonari, piuttosto che con l'interstiziopatia polmonare (alveolite fibrosante). Quest'ultima condizione può comunque essere osservata; in uno studio su 144 pazienti con MCTD, il radiogramma del torace mostrava alterazioni nel 91% dei casi, con un 66,6% di interstiziopatia polmonare attiva, dimostrata dalla tomografia computerizzata ad alta risoluzione.

Tabella 9.23 – Manifestazioni cliniche dei pazienti affetti da MCTD all'esordio e nel corso della malattia.

	Esordio (%)	Cumulativo (%)
Fenomeno di Raynaud	74	90-96
Artrite/artralgie	68	95-96 erosioni 20%
Disfunzione esofagea	9	66- 80
Disfunzione polmonare	0	66- 75
Mani tumefatte	45	66- 75
Sclerodattilia	11	40- 50
Miosite	2	25- 51
Rash cutaneo	13	50- 53
Leucopenia	9	53
Pleurite/pericardite	19	30- 43
Ipertensione arteriosa polmonare	0	23- 30
Sclerosi diffusa	0	19
Impegno neurologico	02	15- 17
Impegno renale	0	10- 11

I due terzi dei pazienti con MCTD sviluppa nel corso della malattia una tipica tumefazione delle mani, con dita "a salicciotto"; alcuni pazienti presentano sclerodattilia, ma una sclerosi cutanea diffusa compare raramente. Altre manifestazioni cutanee sono rappresentate da rash cutanei simili al Lupus subacuto, al Lupus discoide, alle papule di Gottron, o al rash eliotropo. Infine, alcuni pazienti possono sviluppare livaeo reticularis, calcinosi, teleangectasie e fotosensibilità.

Fino al 75% dei pazienti presenta evidenza radiologica di dismotilità esofagea, che però può essere asintomatica. In base ai dati di uno studio recentemente pubblicato, circa il 48% dei pazienti con MCTD soffrirebbe di pirosi retrosternale, mentre il 38% soffrirebbe di disfagia; più rari invece i casi di sindrome da malassorbimento o addirittura di perforazione intestinale, in seguito alle complicanze della vasculite del tratto gastroenterico.

La forma più frequente di coinvolgimento cardiaco è la pericardite, che di solito non causa tamponamento. In uno studio su 16

pazienti con MCTD, in seguito ad accertamenti cardiologici non invasivi, sono state evidenziate anomalie cardiache nel 38% e pericardite nel 25% dei casi.

L'interessamento renale non è molto frequente; esso può includere la glomerulonefrite, la sindrome nefrosica e la crisi renale sclerodermica. Sono state osservate lesioni mesangiali e membranoproliferative. Anche il coinvolgimento neurologico è raro ed è rappresentato principalmente dalla nevralgia del trigemino (riportata in circa il 25% dei pazienti) e da una cefalea a patogenesi vascolare. Le manifestazioni ematologiche sono rappresentate in particolare da leucopenia e piastrinopenia.

Da un punto di vista istologico, la MCTD è caratterizzata da una vasculopatia diffusa, che coinvolge preferenzialmente i vasi di piccolo e medio calibro. Tale vasculopatia differisce da quella osservata in corso di SSc, poichè è meno associata con la fibrosi ed è caratterizzata dalla presenza di depositi di immunoglobuline e proteine del complemento nelle pareti dei vasi interessati.

Anomalie di laboratorio

La MCTD si caratterizza per la positività ad alto titolo di anticorpi anti-U1RNP, diretti specificamente contro le proteine A, C o 70K complessate con U1RNA. Gli anticorpi anti-RNP, tuttavia, non sono specifici della MCTD, poiché possono essere riscontrati anche in corso di altri connettiviti sistemiche, come il LES, la Artrite Reumatoide (AR) e la SSc. Benché la loro presenza sia cruciale per la diagnosi di MCTD, il loro preciso ruolo patogenetico nello sviluppo della malattia non è ancora stato stabilito. Nei pazienti con MCTD sono stati descritti anche anticorpi anti-Ro, anti-La e anti-fosfolipidi, benché con una frequenza minore.

Altre alterazioni di laboratorio generalmente presenti nei pazienti con MCTD sono l'aumento della VES e l'ipergammaglobulinemia, di solito in assenza di ipocomplementemia.

La eventuale positività per anticorpi anti-dsDNA e anti-Sm rappresenta un criterio di esclusione per la diagnosi di MCTD, essendo tali anticorpi specifici del LES.

Eziopatogenesi

La MCTD, come la gran parte delle malattie autoimmuni sistemiche, appare una malattia ad eziologia multifattoriale, in cui i fattori patogenetici di maggior rilevanza sarebbero di tipo genetico, ormonale ed ambientale.

L'importanza dei fattori genetici è suggerita dalle evidenze esistenti circa l'associazione fra l'aplotipo HLA DR4 e la MCTD. In uno studio in cui venivano confrontati pazienti con MCTD, con LES e controlli sani, l'aplotipo HLA DRw4 è stato osservato nel 45% dei pazienti con MCTD, contro il 14% dei pazienti con LES e il 18% dei controlli. È stata inoltre evidenziata la presenza di un'associazione fra l'aplotipo HLA DR4 e lo sviluppo di artrite erosiva nei pazienti con MCTD.

Come nel LES, la maggiore incidenza nella popolazione femminile, suggerisce un ruolo trigger degli ormoni sessuali.

Non sono ancora state evidenziate associazioni con fattori ambientali specifici, tranne i casi di esposizione occupazionale al vinilcloruro.

Prognosi

Nella descrizione originale di Sharp e colleghi, la MCTD era definita come una condizione sostanzialmente benigna, che poteva essere controllata in maniera soddisfacente dalla terapia con glucocorticoidi (GC). Tuttavia, il successivo follow-up dei pazienti originariamente descritti e i dati a lungo termine di altre coorti di pazienti, non hanno confermato tale quadro. In uno studio sul follow-up a lungo termine di 47 pazienti con MCTD, il 38% di essi aveva ancora una malattia in fase attiva e continuava ad assumere terapia con GC o immunosoppressori, oppure era morto. È stato stimato che circa un terzo dei pazienti con MCTD ha un outcome favorevole, un altro terzo una malattia più aggressiva, mentre il resto mostra un buon outcome, ma richiede terapie continue, sia con GC che con farmaci immunosoppressori.

Le cause principali di morte nei pazienti con MCTD sono l'ipertensione polmonare, l'insufficienza respiratoria, lo scompenso cardiaco e le infezioni.

Criteri diagnostici

Tre diversi gruppi di criteri classificativi per la MCTD sono stati validati e utilizzati in letteratura (**Tabella 9.24**). I criteri originali di Sharp sembrano avere alta sensibilità, ma bassa specificità. La sensibilità dei criteri di Alarçon-Segovia varia fra il 62 e il 96%, con un'alta specificità (86-96%), così come i criteri di Kasukawa, con una sensibilità di circa l'88% e una specificità dal 65,5 all'87%. I criteri di Alarçon-Segovia appaiono i migliori per la diagnosi di MCTD.

Tabella 9.24 – Criteri classificativi per la MCTD.

Sharp et al 1972	Alarcon- Segovia et al	Kasukawa et al
Maggiori miosite, severa impegno polmonare Fenomeno di Raynaud mani tumefatte ("swollen hands")/sclerodattilia anti-ENA $\geq 1:1,000$ e anti-U1RNP + con anti-Sm negativi Minori alopecia leucopenia anemia pleurite pericardite artrite neuropatia trigeminale rash malare piastrinopenia miosite, lieve storia di mani tumefatte ("swollen hands")	Sierologici anti-U1RNP titolo $\geq 1:1,600$ Clinici edema delle mani sinovite miosite fenomeno di Raynaud acrosclerosi	Sintomi comuni fenomeno di Raynaud mani o dita tumefatte ("swollen fingers or hands") anticorpi anti-RNP Sintomi misti 1. <i>Manifestazioni LES- simili</i> poliartrite linfadenopatia eritema malare pericardite/pleurite leucopiastrinopenia 2. <i>manifestazioni scleroderma simili</i> sclerodattilia fibrosi polmonare, alterazioni polmonari restrittive, ridotta diffusione polmonare ipomotilità esofagea 3. <i>Manifestazioni PM simili</i> debolezza muscolare incremento enzimi muscolari alterazioni miopatiche alla EMG
Titolo anticorpi anti-U1RNP $\geq 1:4,000$ E almeno 4 criteri maggiori o titolo anticorpi anti-U1RNP $\geq 1:1,000$ E 2 criteri maggiori fra 1,2,3 E 2 criteri minori	Criteri sierologici E almeno 3 criteri clinici, che includano la miosite o la sinovite	Anticorpi anti-U1-RNP E 1 dei 2 sintomi comuni E 1 o più dei sintomi misti in almeno due categorie

La MCTD è un'entità clinica distinta?

Dal momento della descrizione della MCTD, è ancora aperto il dibattito se essa rappresenti un'entità clinica distinta o una sovrapposizione fra altre connettiviti sistemiche.

Le critiche al concetto di MCTD come malattia a sé stante sono le seguenti: la MCTD non è la condizione benigna che sembrava al momento della sua prima definizione, i pazienti con MCTD possono soddisfare i criteri diagnostici di altre connettiviti sistemiche, o la loro malattia può evolvere in altre connettiviti definite, gli anticorpi anti-U1RNP possono essere presenti anche in altre connettiviti sistemiche, il quadro clinico della MCTD è stato osservato anche in assenza di anticorpi

anti-U1RNP, non sono al momento disponibili dati che suggeriscano un ruolo patogenetico specifico degli anti-U1RNP.

D'altra parte, è certo che la MCTD abbia caratteristiche cliniche, sierologiche, istologiche e genetiche peculiari. È difficile chiarire se queste siano sufficienti a costituire un'entità clinica distinta e probabilmente solo una miglior comprensione della patogenesi e dell'eziologia dei disordini autoimmuni potrà aiutare nel risolvere tale questione.

Lettere consigliate

Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease- an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). Am J Med 1972; 52: 148- 159.

- Aringer M, Steiner G, Smolen JS. Does mixed connective tissue disease exist? Yes. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 411- 420.
- Swanton J, Isenberg D. Mixed connective tissue disease: still crazy after all these years. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 421- 436.
- Burdett MA, Hoffman RW, Deutscher SL, Wang GS, Johnson JC, Sharp GC. Long term outcome in mixed connective tissue disease. Longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 899- 909.
- Lundberg I, Hedfors E. Clinical course of patients with anti-RNP antibodies. A prospective study of 32 patients. *J Rheumatol* 1991; 18: 1511- 1519.
- Maddison PJ. Mixed connective tissue disease: overlap syndromes. *Baillieres clin Rheumatol* 2000; 14: 111- 124.
- Kasukawa R. Mixed connective tissue disease. *Internal Med* 1999; 38: 386- 393.
- Grader- Beck T, Wigley FM. Raynaud's phenomenon in mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 465- 481.
- Hall S, Hanrahan P. Muscle involvement in mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 509- 517.
- Bull TM, Fagan KA, Badesch DB. Pulmonary vascular manifestations of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 451- 464.
- Bodolay E, Szekanecz Z, Devenyi K, Galuska L, Csipo I, Vegh J, Gara I, Szegedi G. Evaluation of lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD). *Rheumatology* 2005; 44: 656- 661.
- Vegh J, Szodoray P, Kappelmayer J, Csipo I, Udvardy M, Lakos G et al. Clinical and immunoserological characteristics of mixed connective tissue disease associated with pulmonary arterial hypertension. *Scan J Immunol* 2006; 64: 69- 76.
- Oetgen WJ, Mutter ML, Lawless OJ, Davia JE. Cardiac abnormalities in mixed connective tissue disease. *Chest* 1983; 83: 185- 188.
- Greidiger EL, Hoffman RW. Autoantibodies in the pathogenesis of MCTD. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 437- 450.
- Ruuska P, Hameenkorpi R, Forsberg S, Julkunen H, Makitalo R, Ilonen J, Tiilikainen A. Differences in HLA antigens between patients with mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 52- 55.
- Gendi NST, Welsh KI, Van Venrooij WJ, Vancheswaran R, Gilroy J, Black CM. HLA type as predictor of mixed connective tissue disease differentiation. *Arthritis Rheum* 2005; 38: 259- 266.
- Nimelstein SH, Brody S, McShane D, Holman NR. Mixed connective tissue disease: a subsequent evaluation of the original 25 patients. *Medicine* 1980; 59: 239- 248.
- Lundberg IE. The prognosis of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 535- 547.
- Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S. Preliminary diagnostic criteria for classification of MCTD. In: Kasukawa R, Sharp GC editors. *Mixed connective tissue diseases and anti-nuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier, 1987, 23- 32.
- Alarcon-Segovia D, Villareal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue diseases. In: Kasukawa R, Sharp GC, eds *Mixed connective tissue diseases and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier, 1987: 23- 32.
- Amigues JM, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B. Comparative study of 4 diagnosis sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. *J Rheumatol* 1998; 25: 2055- 2062.
- Alarcon-Segovia D, Cardiel MH. Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 1989; 16: 328- 334.

Test di autovalutazione

- Quale delle seguenti malattie reumatiche non rientra fra le patologie i cui reperti sono riscontrabili in pazienti di Connettivite Mista?
 - Malattia di Reiter
 - Lupus Sistemico
 - Sclerosi Sistemica
 - Polimiosite
 - Fenomeno di Raynaud
- Quale è il minimo titolo di positività degli anti-U1RNP precisato in uno dei set di criteri diagnostici per la Connettivite Mista?
 - 1: 160
 - 1:100
 - 1: 1000
 - 1: 10000
 - 1: 100000
- Quale è la più frequente manifestazione d'esordio della Connettivite Mista?
 - Fenomeno di Raynaud
 - Dita tumefatte
 - Artrite
 - Dispnea
 - Eritema malare

PARTE

V

Carlomaurizio Montecucco

10 Vasculiti

10.1 Generalità

Carlomaurizio Montecucco

Definizione

Le vasculiti costituiscono un eterogeneo gruppo di condizioni morbose caratterizzate da infiammazione e necrosi a carico delle pareti dei vasi sanguigni. Il quadro istologico è costituito da un infiltrato infiammatorio parietale che può essere costituito da linfociti, granulociti neutrofili e eosinofili, monociti e/o cellule giganti di derivazione macrofagica. A questo infiltrato possono associarsi necrosi fibrinoide con distruzione della parete vasale, fenomeni di leucocitoclasia (distruzione dei leucociti con frammentazione nucleare) o franchi granulomi.

La distruzione della parete vasale può portare ad aneurismi e perforazioni con conseguenti lesioni emorragiche. La lesione endoteliale è invece responsabile di trombosi e danno ischemico tissutale. Il quadro clinico varia a seconda del tipo e della sede dei vasi coinvolti e di eventuali manifestazioni associate.

Classificazione

La classificazione delle vasculiti risente dell'incompletezza delle nostre conoscenze etio-patogenetiche e dell'eterogeneità della presentazione clinica. Attualmente si ritiene di distinguere le diverse forme sulla base

di fattori quali il diametro dei vasi colpiti, l'età di comparsa, i distretti prevalentemente interessati, la presenza di anticorpi specifici, come gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA), alcune caratteristiche istologiche ed immuno-istochimiche, come la presenza di depositi di immunocomplessi, ed infine la dimostrazione di condizioni associate quali infezioni (virus epatite B e C, HIV, ecc), connettiviti (Lupus Eritematoso Sistemico (LES), sindrome di Sjogren, artrite reumatoide ecc), neoplasie (hairy cell leucemia, mieloma multiplo ecc) o assunzione di taluni farmaci.

La classificazione riportata in **tabella 10.1**, mutuata in larga misura da quella proposta nel 1999 dalla Società Italiana di Reumatologia, tiene conto di questi criteri distinguendo tra forme primitive e secondarie ed identificando le principali entità nosologiche attraverso le definizioni emerse dalla conferenza di Chapell-Hill.

Epidemiologia

L'eterogeneità clinica e la differente distribuzione nelle diverse aree geografiche rendono difficile una stima precisa della epidemiologia delle vasculiti. La prevalenza delle forme primitive assomma a circa 40 casi ogni 100.000 abi-

Tabella 10.1 – Classificazione delle vasculiti sistemiche e definizione dei principali quadri.

Vasculiti primitive	
<ul style="list-style-type: none"> - delle arterie di grosso e medio calibro <ul style="list-style-type: none"> • <i>Arterite a cellule giganti</i>: arterite granulomatosa dell'aorta e dei suoi rami maggiori con particolare predilezione per i rami extracranici della carotide ed in particolare dell'arteria temporale. Insorge usualmente dopo i 50 anni di età ed è spesso associata a polimialgia reumatica. • <i>Arterite di Takayasu</i>: arterite granulomatosa dell'aorta e dei suoi rami maggiori sopra- e sotto-diaphragmatici. Colpisce in prevalenza donne di età inferiore a 50 anni. È frequentemente causa di iposfigmia o asfigmia periferica con asimmetria di lato dei valori pressori, soffi vascolari e claudicatio. - delle arterie di medio calibro <ul style="list-style-type: none"> • <i>Poliarterite nodosa</i>: flogosi necrotizzante delle arterie di medio calibro senza glomerulonefrite o vasculite di arteriole, capillari e venule. Frequente l'interessamento della muscolatura scheletrica, del sistema nervoso periferico (mononeurite multipla, polineurite), delle articolazioni e dei testicoli. Frequente ipertensione arteriosa. Esiste una forma limitata alla cute (circa 10% dei casi) ed una forma associata a infezione da virus epatite B (rarissima nel nostro Paese). • <i>Malattia di Kawasaki</i>: malattia dell'infanzia caratterizzata da arterite dei vasi di grosso, medio e piccolo calibro associata a febbre, interessamento cutaneo e mucoso e linfadenomegalia cervicale. Colpisce in particolare le arterie coronarie dando luogo a dilatazioni aneurismatiche. - dei vasi di medio e piccolo calibro (ANCA associate) <ul style="list-style-type: none"> • <i>Granulomatosi con poliangioite (di Wegener)</i>: flogosi granulomatosa delle vie aeree (superiori ed inferiori) e vasculite necrotizzante di vasi di medio e piccolo calibro (arterie, arteriole, capillari, venule). È comune un interessamento renale sotto forma di glomerulonefrite necrotizzante. Frequente positività C-ANCA. • <i>Sindrome di Churg-Strauss (Granulomatosi eosinofila con poliangioite)</i>: flogosi granulomatosa e ricca in eosinofili delle vie aeree e vasculite necrotizzante dei vasi di piccolo e medio calibro associata ad asma ed ipereosinofilia. Positività P-ANCA in circa la metà dei casi. • <i>Poliangioite microscopica</i>: vasculite necrotizzante dei piccoli vasi (arteriole, capillari, venule) con minimi o assenti depositi di immunoglobuline. Possibile coinvolgimento di arterie di piccolo e medio calibro. Glomerulonefrite necrotizzante e capillarite polmonare sono molto frequenti. Frequente positività P-ANCA. - dei piccoli vasi <ul style="list-style-type: none"> • <i>Porpora di Schönlein-Henoch</i>: vasculite a carico di arteriole, capillari e venule con depositi immunoglobulinici prevalentemente IgA. Interessa tipicamente cute, intestino e glomeruli renali; associata ad artralgie o artrite. • <i>Vasculite crioglobulinemica</i>: vasculite dei piccoli vasi (arteriole, capillari, venule) con depositi di crioglobuline e presenza di crioglobuline nel siero. Frequente interessamento cutaneo e glomerulare renale. Nel nostro Paese, la stragrande maggioranza dei casi è da considerarsi secondaria in quanto associata a infezione da virus dell'epatite C. • <i>Altre vasculiti leucocitoclastiche cutanee</i>: vasculiti leucocitoclastiche dei piccoli vasi limitate alla cute senza evidenza di interessamento sistemico o glomerulonefrite. - altre <ul style="list-style-type: none"> • <i>Malattia di Behcet</i>: disordine infiammatorio multisistemico recidivante caratterizzato da afte orali e genitali e uveite; coinvolge spesso articolazioni, cute, sistema nervoso centrale e tratto gastroenterico. Frequenti tromboflebiti. • <i>Vasculite isolata del sistema nervoso centrale</i>: vasculite, talora granulomatosa, che può interessare vasi di diverso calibro ma limitata per estensione al solo sistema nervoso centrale. Caratterizzata da cefalea intensa, molteplici sintomi neurologici, attacchi ischemici transitori. 	
Vasculiti secondarie <ul style="list-style-type: none"> - associate all'assunzione di farmaci o tossici - associate ad agenti infettivi e vaccini - associate a malattie autoimmuni sistemiche - associate a neoplasie ematologiche o tumori solidi 	

tanti, ma tale valore va almeno raddoppiato se si includono le forme secondarie. Si può quin-

di ragionevolmente ritenere che la prevalenza complessiva possa aggirarsi intorno a 0.1%. Per

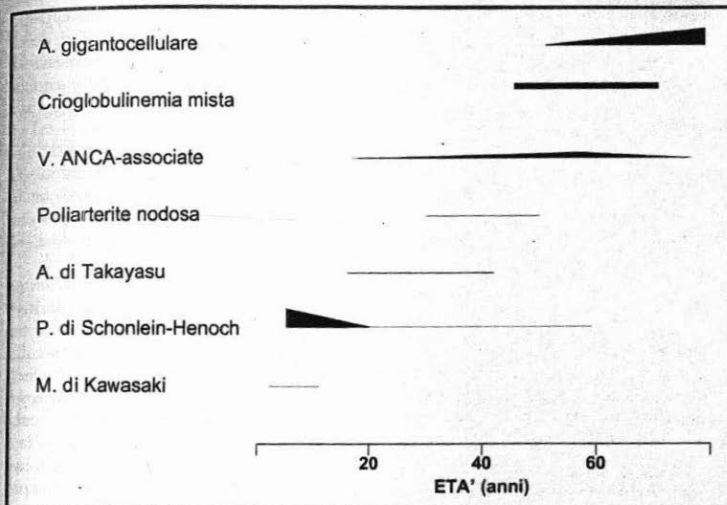


Figura 10.1 - Frequenza relativa delle principali forme di vasculite sistemica per fasce di età.

quanto concerne l'incidenza, studi condotti nel sud dell'Europa indicano una frequenza di circa 140 nuovi casi all'anno per ogni milione di abitanti. Per quanto riguarda le diverse forme, nel nostro Paese è particolarmente frequente la crioglobulinemia mista (CM), mentre decisamente rare sono poliarterite nodosa (PAN) e arterite di Takayasu. La porpora di Shonlein Henoch (pSH) è la vasculite più frequente in età pediatrica, mentre l'arterite gigantocellulare (GCA) è quella di maggior riscontro nell'anziano. La distinzione delle diverse forme in rapporto all'età di insorgenza è riportata in figura 10.1. L'arterite di Takayasu mostra una spiccata predilezione per il sesso femminile.

Quadro clinico

Premesso che non è possibile definire una modalità di esordio tipica, i principali ele-

menti clinici che debbono indurre a sospettare una vasculite ed indirizzare il successivo percorso diagnostico sono:

Presenza di una patologia infiammatoria multidistrettuale con febbre ed altri sintomi sistemici non altrimenti spiegabili, spesso associati ad artro-mialgie intense o a franca artrite e/o cefalea; in genere un paziente con vasculite appare sofferente e debilitato anche in assenza di compromissione d'organo clinicamente evidente.

Comparsa di manifestazioni cutanee con interessamento prevalente, ma non esclusivo, agli arti inferiori. Le lesioni più frequenti sono: porpora rilevata (o "palpabile"), livido reticularis, emorragie puntiformi, lesioni orticarioidi persistenti e ulcere cutanee "a stampo". Meno frequentemente si osservano noduli, talora ulcerati, lesioni emorragiche e necrosi ischemiche digitali.

I principali dati clinici di interessamento d'organo o apparato sono costituiti da:

Insorgenza di mononeurite dopo avere escluso possibili cause metaboliche (diabete), carenziali (disvitaminosi) o compressive (cervicobrachialgia, sciatalgia).

Rapido deterioramento funzionale di organi quali rene (oliguria, ematuria ed ipertensione), polmone (dispnea, tosse, emoftoe) cuore (scompenso cardiaco, soffi, aritmie).

Ischemia/infarto cerebrale, intestinale, cardiaco o periferico, in assenza di fattori noti di rischio atero-trombotico.

Alcuni segni e sintomi possono orientare verso una particolare forma di vasculite. Senza entrare nel dettaglio dei singoli quadri che verranno trattati successivamente, la presenza di soffi vascolari, l'iposfigmia e una asimmetria di lato dei valori pressori superiore a 10 mm Hg orientano verso un'arterite dei grandi vasi ed in particolare, nel caso di una giovane donna, di un'arterite di Takayasu. Ipertensione, artromialgie e, nei maschi, dolore testicolare orientano il sospetto verso una PAN; cefalea, claudicatio mandibolare e disturbi del visus verso una GCA; interessamento renale, polmonare e della sfera ORL verso una vasculite ANCA associata. Tuttavia nessuna manifestazione clinica è talmente specifica da risultare di per sé diagnostica.

Reperti di laboratorio

Nel sospetto di una vasculite vanno senz'altro eseguiti un esame emocromocitometrico un'elettroforesi sieroproteica ed i principali indici di flogosi (VES e PCR) che risultano alterati nella maggior parte dei casi, in considerazione della flogosi sistemica. Di particolare importanza, nelle vasculiti sistemiche, è il possibile coinvolgimento renale svelato dal dosaggio della creatininemia e dall'esame completo delle urine e sedimento urinario che possono evidenziare ematuria microscopica, proteinuria (talora in range nefrosico) e presenza di cilindri. Altri accer-

tamenti volti a determinare l'interessamento d'organo sono il dosaggio dei livelli sierici di transaminasi e creatin-kinasi e la ricerca di sangue occulto fecale. Tutti questi parametri risultano utili anche nel monitoraggio del decorso clinico.

Gli esami volti alla definizione della diagnosi e della patogenesi comprendono la ricerca delle crioglobuline (il campione di sangue prelevato va mantenuto in provetta a 37°C fino alla processazione), il dosaggio della complementemia (bassi livelli di C4 sono tipicamente associati alla crioglobulinemia mista) e del fattore reumatoide (positivo di regola nella crioglobulinemia mista ma negativo nella maggior parte delle vasculiti primitive). Gli ANA risultano negativi nella maggior parte delle vasculiti primitive ed una loro positività ad alto titolo deve far sospettare una forma secondaria a LES, sindrome di Sjogren o altra connettivite sistemica. L'importanza degli ANCA verrà discussa più avanti.

Reperti strumentali

La valutazione strumentale non invasiva comprende una radiografia del torace, eventualmente seguita da TC polmonare in caso di alterazioni suggestive. A seconda delle manifestazioni cliniche e dei dati di laboratorio potranno inoltre essere utili alla definizione del quadro morboso una radiografia ed eventuale TC dei seni paranasali, nel sospetto di granulomatosi con poliangite (di Wegener) o sindrome di Churg Strauss, un'ecografia ed una TC addominale, una RM dell'encefalo, una EMG ed ENG dei segmenti interessati da mono/polinevrite, un'ecocardiogramma. Nel sospetto di una vasculite dei vasi arteriosi di grosso calibro si possono riscontrare alterazioni all'esame Doppler-sonografico, all'angio-RM ed alla PET che può evidenziare un aumentato segnale in presenza di flogosi a carico dell'aorta e dell'origine delle sue principali diramazioni, come avviene

nell'arterite di Takayasu. La non invasività di queste metodiche ne consente l'impiego ripetuto ai fini del monitoraggio della malattia in corso di trattamento, nelle fasi di remissione o in caso di recidiva.

Tra le procedure invasive, fondamentale importanza diagnostica è rivestita dall'indagine biotipica. La sede di biopsia va scelta nel singolo caso a seconda dell'interessamento d'organo, del sospetto diagnostico e dell'accessibilità. Oltre alle lesioni cutanee, che sono ovviamente quelle più facilmente aggredibili, costituiscono bersagli privilegiati l'arteria temporale (nella GCA), i reni ed i polmoni, (nelle vasculiti ANCA-associate), il nervo surale ed il muscolo gastrocnemio (nella PAN). In casi particolari può rendersi necessario ricorrere a biopsie in altre sedi selettivamente interessate (ad esempio intestino, fegato, testicolo, endo-miocardio, encefalo ecc). Oltre al dato istologico sulle caratteristiche dell'infiltrato infiammatorio e l'eventuale presenza di necrosi parietale, importanti indicazioni vengono dall'esame in immunofluorescenza diretta per la ricerca di "depositi immuni" vale a dire depositi endoteliali e subendoteliali di immunoglobuline (IgG, IgA e IgM) e complemento.

L'angiografia è un'indagine invasiva che non trova indicazione in tutti i casi di vasculite ma offre importanti e talora decisive informazioni in alcuni casi selezionati ed in particolare nell'arterite di Takayasu (arco aortico), nella vasculite isolata del SNC (distretto cerebrale) e nella PAN (tronco celiaco, distretto mesenterico e renale). Le lesioni angiografiche in questi casi sono caratterizzate da irregolari restringimenti del lume alternati a dilatazioni aneurismatiche post-stenotiche o "a grano di rosario".

Etiologia e Patogenesi

Come già ricordato, numerosi agenti chimici o infettivi sono in grado di indurre, direttamente o indirettamente, la compar-

sa di una vasculite. Nelle forme considerate primitive l'agente etiologico rimane tuttavia sconosciuto.

I meccanismi patogenetici dipendono dal tipo di vasculite. La PAN e le vasculiti dei piccoli vasi riconoscono principalmente un meccanismo umorale da deposito endoteliale di immunocomplessi mentre nelle arteriti dei grandi vasi e granulomatoze prevalgono meccanismi cellulo-mediati. In alcune forme possono coesistere meccanismi diversi. Le vasculiti ANCA associate presentano usualmente una glomerulonefrite necrotizzante con scarsi o assenti depositi immunoglobulinici e di complemento che viene per questo motivo definita "pauci-immune". Un diretto ruolo patogenetico degli ANCA in queste forme è molto probabile.

Diagnosi

L'accertamento diagnostico di una vasculite è spesso un iter complesso che richiede solide basi di metodologia clinica. Assieme all'esame obiettivo, un'anamnesi minuziosa è di fondamentale importanza. Una precedente epatite, una recente infezione batterica o virale ovvero fattori di rischio per infezione da HIV, costituiscono elementi decisivi per l'identificazione di alcune forme secondarie. Altrettanto dicasi per un'anamnesi positiva per neoplasie, per assunzione recente di farmaci e vaccini, per segni o sintomi, attuali o pregressi, di connettivite sistemica (fotosensibilità, fenomeno di Raynaud, pregressi episodi di artrite o pleuro-pericardite, xerofalmia e xerostomia, tumefazioni parotidiche, ecc). Va ricordato che la vasculite associata all'artrite reumatoide, rara nel nostro Paese, colpisce in genere durante fasi di quiescenza dell'impegno articolare. Anche nelle forme primitive la raccolta anamnestica risulta essenziale, basti pensare alla sindrome di Churg - Strass che è preceduta, talora anche per anni, da asma bronchiale.

La diagnostica differenziale deve prendere in considerazione:

- malattie sistemiche autoimmuni, infettive o neoplastiche
- aterosclerosi ed embolia colessterinica
- altre situazioni trombotiche ed ischemiche, incluse la sindrome da anticorpi antifosfolipidi e la tromboangioite obliterante (morbo di Buerger) che si presenta con ischemia periferica critica, talora associata a tromboflebiti, in giovani fumatori.

Altre cause di porpora palpabile (endocardite, embolia settica, febbri esantematiche ecc).

Porpora non palpabile (traumatica, steroidea, piastinopenica, da turbe emocoagulative, da fragilità vascolare, da amiloidosi ecc).

Altre cause di ulcere cutanee (insufficienza venosa e arteriosa periferica, diabete mellito, sclerosi sistemica, sindrome di Felty, emoglobinopatie, pioderma gangrenoso, ecc).

Alterazioni arteriose non infiammatorie con o senza iposfigmia periferica (pseudoxantoma elasticum, displasia fibromuscolare, mixoma atriale, sindrome di Ehler-Danlos, neurofibromatosi, ecc).

Per quanto gli esami di laboratorio e strumentali possano concorrere in modo determinante alla definizione del quadro clinico, ed alla definizione etiologica nelle forme secondarie, la biopsia tissutale resta senza dubbio la procedura di scelta per la diagnosi di vasculite. L'accertamento istologico va quindi sempre perseguito in presenza di una lesione ragionevolmente aggredibile.

Prognosi e cenni di terapia

Il decorso clinico è assai variabile a seconda del tipo di vasculite e di interessamento d'organo. Le forme prevalentemente cutanee hanno una prognosi migliore di quelle sistemiche che possono avere anche esito fatale se non adeguatamente trattate.

Nelle vasculiti secondarie la terapia deve ovviamente tenere conto della con-

In breve

- Le vasculiti costituiscono un eterogeneo gruppo di condizioni morbide caratterizzate da infiammazione e necrosi a carico delle pareti dei vasi sanguigni. Il quadro clinico varia grandemente a seconda del tipo e della sede dei vasi coinvolti.
- Le vasculiti vengono distinte in primitive e secondarie (a farmaci, infezioni, malattie autoimmuni o neoplastiche) e classificate sulla base dei vasi prevalentemente colpiti: arterie di grosso e medio calibro, vasi di medio e piccolo calibro, piccoli vasi.
- La patogenesi è frequentemente sostenuta dalla formazione o deposizione di complessi immuni a livello della parete vasale. Tuttavia, le vasculiti dei grandi vasi e quelle ANCA associate riconoscono meccanismi patogenetici diversi.
- Il sospetto clinico deriva dalla presenza di sintomi sistemiche come febbre e defedamento associati a lesioni cutanee tipiche e/o ad interessamento flogistico o ischemico di organi o apparati diversi. L'accertamento diagnostico si basa su una minuziosa anamnesi, un accurato esame obiettivo, numerosi indagini di laboratorio e strumentali e, soprattutto, sull'accertamento biotipico con esame istologico ed immuno-istologico.
- Alcune vasculiti sistemiche possono essere fatali se non adeguatamente trattate. Corticosteroidi ed immunosoppressori costituiscono i farmaci di più largo impiego nelle vasculiti primitive. Tuttavia la terapia è variabile a seconda del tipo di vasculite, degli organi interessati e della gravità dell'interessamento.

dizione associata. Le forme indotte da farmaci richiedono l'immediata sospensione dell'agente implicato. Le forme associate ad infezione possono giovare di un trattamento antivirale o antibatterico. La malattia di Kawasaki risponde, nella maggior parte dei casi, ad un trattamento con aspirina associata ad immunoglobuline ad alte dosi per via endovenosa.

Il trattamento con corticosteroidi è indicato nella maggior parte delle vasculiti ma dosaggio e durata variano a seconda del tipo di vasculite e vanno comunque commisurati

alla severità clinica. Le forme esclusivamente cutanee richiedono in genere dosi basse (<12,5 mg di prednisone al dì) rispetto alle forme sistemiche (fino a 1 mg/Kg/ al dì). Nelle forme sistemiche, con l'eccezione della GCA, è spesso necessario associare immunosoppressori. Un trattamento di induzione aggressivo con ciclofosfamide e corticosteroidi ad alte dosi è indicato nelle forme ad elevata mortalità, caratterizzate da uno o più dei seguenti parametri:

- creatininemia > 1.58 mg/dl
- proteinuria > 1 g/die
- grave interessamento gastrointestinale (perforazione, emorragia, infarto, pancreatite)
- interessamento del SNC
- cardiomiopatia
- emorragia alveolare polmonare.

Il trattamento corticosteroidico ed immunosoppressivo, specie se protratto nel tempo, è gravato da una serie rilevante di effetti collaterali, talora gravi, di natura infettiva (incluse infezioni opportunistiche), metabolica (diabete, osteoporosi, ipertensione, dislipidemia), neoplastica (neoplasie vescicali da ciclofosfamide) che vanno adeguatamente prevenuti e prontamente trattati.

Lettere consigliate

Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.

Saleh A, Stone JH. Classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005; 19: 209-21.

Sharfala H, Adebajo A. Virus-induced vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2008; 10: 449-52.

Stone JH, Calabrese LH, Hoffman GS, Pusey CD, Hunder GG, Hellmann DB. Vasculitis: a collection of pearls and myths. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 677-728.

Watts RA, Lane S, Scott DGI. What is known about the epidemiology of the vasculitides? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005; 19: 191-207.

Test di autovalutazione

1. L'attuale classificazione delle vasculiti si basa su:
 - a. età di insorgenza
 - b. diametro dei vasi coinvolti
 - c. presenza di autoanticorpi
 - d. quadro istologico
 - e. tutti i criteri precedenti
2. Quale è la vasculite più frequente nel bambino e nell'adolescente?
 - a. arterite di Takayasu
 - b. poliarterite nodosa
 - c. porpora di Schonlein-Henoch
 - d. crioglobulinemia mista
 - e. malattia di Behcet
3. L'esame fondamentale per la diagnosi di vasculite è:
 - a. arteriografia
 - b. scintigrafia renale
 - c. eco-Doppler sonografia degli arti superiori
 - d. dosaggio degli immunocomplessi circolanti
 - e. biopsia del tessuto sede di lesione
4. Quale tra le seguenti non è una manifestazione clinica usuale delle vasculiti?
 - a. porpora palpabile
 - b. ulcere cutanee
 - c. mononevrite multipla
 - d. epato-splenomegalia
 - e. ematuria
5. Quale delle seguenti affermazioni sulla panarterite nodosa (PAN) è esatta?
 - a. è la forma di vasculite più frequente
 - b. è usualmente associata ad infezione da HCV
 - c. colpisce spesso le arterie muscolari e dei nervi
 - d. si associa di regola a positività degli ANCA
 - e. tutte le precedenti

10.2 Vasculiti ANCA associate

Carlomaurizio Montecucco, Roberto Caporali

Definizione e classificazione

Gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA) sono autoanticorpi diretti contro costituenti dei granuli primari dei granulociti neutrofili e dei lisosomi monocitari. Benché siano stati identificati numerosi bersagli antigenici, solo gli ANCA diretti contro la mieloperossidasi (MPO) e la proteinasi 3 (PR-3) sono rilevanti nelle vasculiti. In particolare, questi anticorpi risultano significativamente associati ad un gruppo di vasculiti caratterizzate da:

- interessamento dei vasi di medio e piccolo calibro
- frequente interessamento polmonare
- frequente glomerulonefrite necrotizzante con modesti o assenti depositi immuni ("pauci-immune").

Le forme con queste caratteristiche vengono attualmente definite vasculiti ANCA associate benché la positività degli ANCA non sia presente nel 100% dei casi.

Le vasculiti ANCA associate comprendono tre forme clinico-patologiche principali riportate nella classificazione di Chapel Hill: la granulomatosi con poliangioite (GPA), nota in precedenza come granulomatosi di Wegener, la micro-poliangioite (MPA) e la sindrome di Churg-Strauss (sCS), recentemente definita anche come granulomatosi eosinofila con poliangioite. Fanno parte di questo gruppo anche forme limitate all'interessamento di un singolo organo, ad esempio il rene, e forme secondarie all'assunzione di alcuni farmaci.

Epidemiologia

Si tratta di condizioni relativamente rare. Nella popolazione europea, l'incidenza è compresa tra 12 e 20 nuovi casi all'anno per milione di abitanti e la prevalenza tra 50 e 200 casi per milione. Per quanto riguarda i singoli quadri morbosi la GPA è la forma più frequente nel nord Europa, mentre la MPA sembra prevalere alle nostre latitudini. La sCS è meno frequente e rappresenta circa il 10% delle forme ANCA associate.

Quadro clinico

Oltre ai sintomi generali quali febbre, astenia e calo ponderale, molti aspetti clinici legati ai vari interessamenti d'organo sono comuni alle diverse vasculiti ANCA associate, pur se con frequenza variabile da forma a forma (Figura 10.2).

L'interessamento del naso e dei seni paranasali, tipico della GPA, si manifesta con dolore e rinorrea purulenta, ematica o crostosa. Le lesioni sono spesso destruenti con perforazione o distruzione del setto e collasso e deformità "a sella" della piramide nasale (Figura 10.3); ulcerazioni e fistole si possono osservare anche a carico di palato e faringe. A livello tracheale si può produrre una stenosi subglottica che causa tosse stizzosa e dispnea con stridore e "tirage". Nella sCS i sintomi tipici di una rinite allergica, frequentemente associata a poliposi nasale, precedono di sovente le manifestazioni cliniche di vasculite. L'interessamento dell'orecchio si manifesta

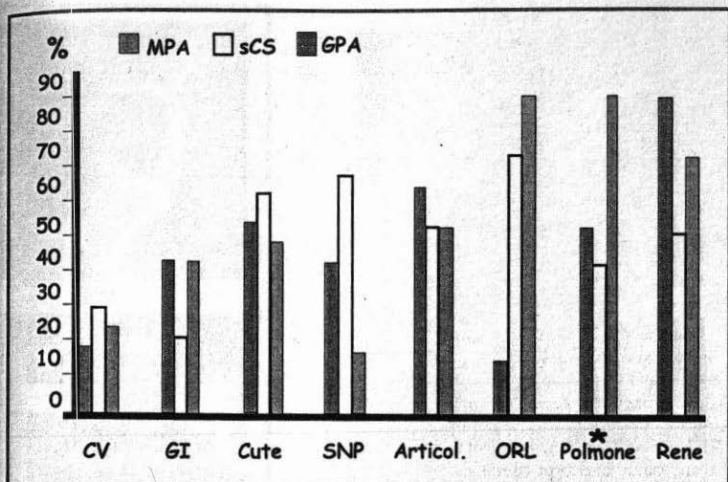


Figura 10.2 - Frequenza dei diversi interessamenti d'organo o apparato nelle tre principali forme di vasculite ANCA associata. MPA micropoliangiite; CS sindrome di Churg-Strauss, GPA granulomatosi con poliangioite (di Wegener); CV cardiovascolare, GI gastrointestinale, SNP sistema nervoso periferico. * Asma escluso.

con un'orite media e talora una mastoidite. Tale situazione può causare ipoacusia di conduzione o neurosensoriale.

A livello oculare si possono riscontrare cheratite, congiuntivite ed uveite. Nella GPA vi può essere ostruzione e fistolizzazione dei dotti lacrimali e, soprattutto, proptosi e diplopia per lo sviluppo di masse orbitali pseudotumorali retrobulbari.

L'interessamento polmonare è quanto mai polimorfo. Noduli polmonari singoli o multipli, il più delle volte scavati, sono tipici della GPA. Frequenti sono anche infiltrati infiammatori fissi (nella GPA e MPA) o migranti (nella sCS). I noduli possono restare a lungo asintomatici o causare emoftoe isolata, gli infiltrati flogistici si manifestano spesso con i sintomi di una polmonite: febbre, tosse e dispnea. Particolarmente grave è la capillarite polmonare con emorragia alveolare

che, ai sintomi precedenti, associa emottisi e insufficienza respiratoria ingravescente. L'interessamento pleurico (pleurite essudativa) e mediastinico (adenomegalia massiva) sono piuttosto rari.

I reni costituiscono un bersaglio privilegiato delle vasculiti ANCA associate. La manifestazione più caratteristica è una glomerulonefrite rapidamente progressiva. Inizialmente l'interessamento renale è asintomatico e si evidenzia attraverso alterazioni del sedimento urinario. La presenza di glomerulonefrite e capillarite polmonare configura il quadro di una "sindrome nefro-polmonare".

Artromialgie e, meno frequentemente, artriti sono presenti in oltre la metà dei casi e costituiscono spesso un sintomo di esordio ed il primo segnale clinico di recidiva.

Le lesioni cutanee sono simili a quelle osservabili nelle altre vasculiti. Nei pazienti

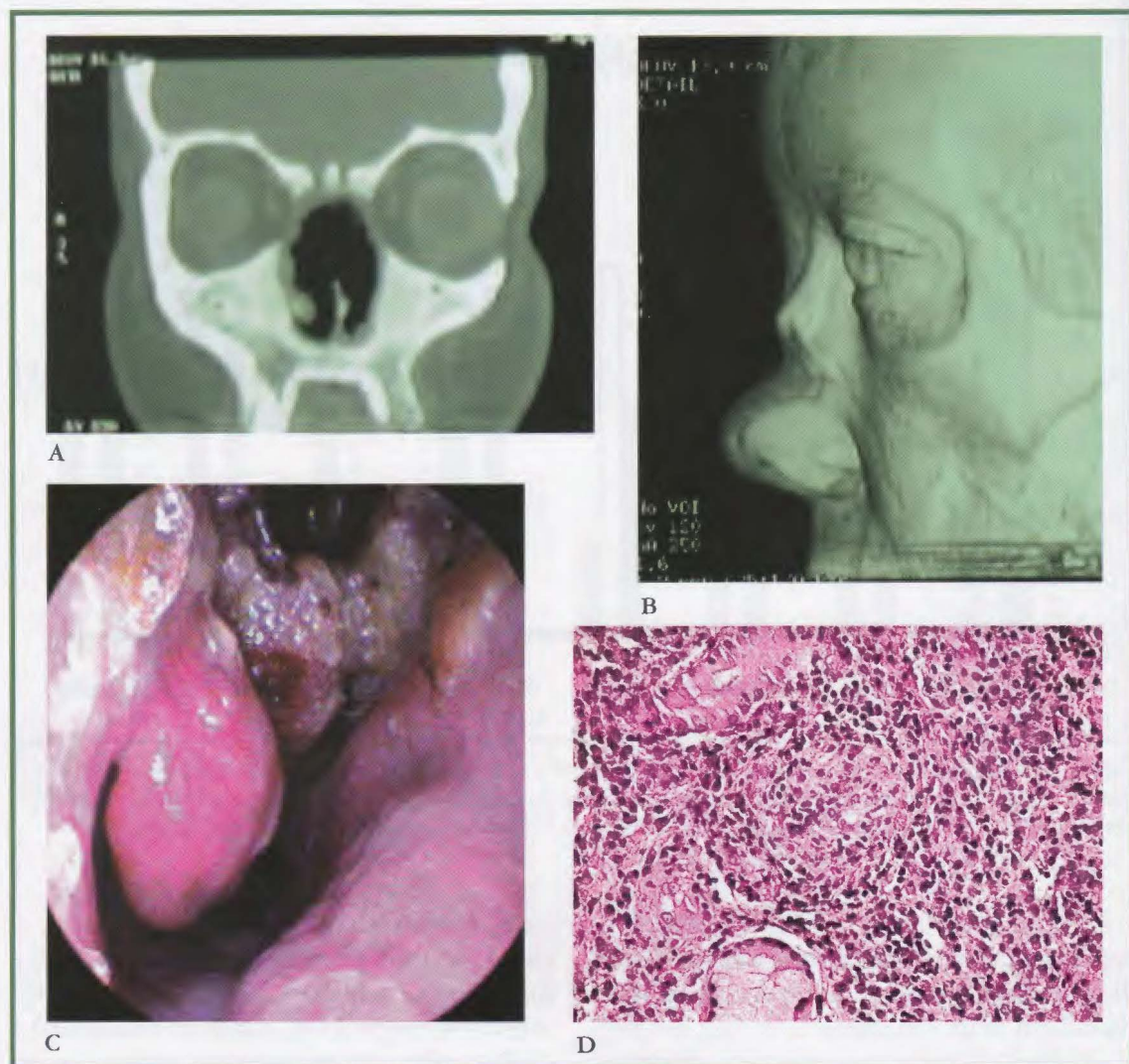


Figura 10.3 – Giovane donna affetta da granulatosi con poliangioite (di Wegener) con lesioni destruenti delle vie aeree superiori. A,B. tomografia computerizzata che mostra massiva distruzione delle strutture nasali con tipica deformità a sella. C. quadro rinoscopico. D quadro istologico della mucosa nasale con evidente flogosi granulomatosa.

con GPA e sCS si possono osservare noduli sottocutanei indistinguibili, per sede e caratteristiche cliniche, dai noduli reumatoidi.

L'interessamento del sistema nervoso periferico, particolarmente frequente nella sCS, è principalmente legato ad una mononeurite multipla (o una polinevrite) sensitiva o sensitivo-motoria. L'interessamento del sistema nervoso centrale è più raro.

Una miocardite con aritmie e scompenso cardiaco è complicanza grave e relativamente frequente della sCS. Ipertensione arteriosa può essere presente come conseguenza dell'interessamento renale.

L'interessamento intestinale con dolori crampiformi, angina abdominis e ileoparalitico è relativamente frequente. La localizzazione intestinale può portare a lesioni ischemiche, emorragie e perforazioni.

Granulomatosi con poliangioite (di Wegener)

Colpisce prevalentemente le vie aeree ed il rene. A carico delle alte vie aeree prevalgono lesioni necrotiche, spesso destruenti, con sinusite, rinorrea ematica o purulenta, ulcerazioni mucose, perforazione e distruzione del setto, deformità a sella del naso, ulcerazioni, laringite e stenosi tracheale subglottica. A livello polmonare prevalgono infiltrati fissi e nodularità talora multiple, spesso escavate. Più raramente può presentarsi un quadro di capillarite con emorragia alveolare. A livello renale il quadro classico è quello di una glomerulonefrite rapidamente progressiva.

Esiste una forma localizzata di GPA caratterizzata da lesioni granulomatose a carico della sfera ORL o degli occhi in assenza di coinvolgimento renale e di vasculite sistemica.

Micropoliangioite

Lo spettro clinico è simile a quello della GPA ma la vasculite non si associa a lesioni granulomatose e l'interessamento della sfera ORL è raro. Una glomerulonefrite è presente nel 90% dei casi. L'interessamento polmonare è spesso caratterizzato da capillarite ed emorragia alveolare, una condizione particolarmente severa e potenzialmente fatale. La MPA è probabilmente la causa più frequente della cosiddetta sindrome nefro-polmonare.

Sindrome di Churg-Strauss

È caratterizzata clinicamente da asma (spesso presente da mesi o anni prima che si manifesti la vasculite), ipereosinofilia e infiltrati polmonari fugaci. Frequente una mono- o polinevrite, meno frequenti la glomerulonefrite e l'emorragia alveolare. In circa un quarto dei casi vi è una miocardiopatia su base vasculitica, clinicamente severa.

Vasculite limitata al rene

Si tratta di una glomerulonefrite necrotizzante pauci-immune senza altre manifestazioni cliniche o impegni d'organo che ne consentano l'inquadramento diagnostico in una delle tre forme precedenti.

Vasculite da farmaci ANCA associata

Alcuni farmaci (propiltiouracile, idralazina, metimazolo e carbimazolo, minociclina, ciprofloxacina, allopurinolo, sulfasalazina, fenitoina, ecc.) sono in grado di indurre produzione di P-ANCA con specificità anti-MPO. Manifestazioni cliniche di vasculite sono presenti in una minoranza di questi casi; il quadro clinico è in genere meno severo rispetto alle forme primitive e reversibile alla sospensione del farmaco. L'associazione tra inibitori dei leucotrieni (zafirlukast, montelukast, pranlukast), impiegati nel trattamento dell'asma bronchiale, e sviluppo di sCS è controversa. È comunque consigliabile sospendere prudenzialmente l'uso di questi farmaci nei pazienti che abbiano sviluppato una sCS.

L'uso di cocaina può indurre produzione di ANCA associata a lesioni destruenti della linea mediana al naso.

Reperti di laboratorio

La natura infiammatoria sistemica di queste affezioni produce di regola anemia delle malattie croniche e talora leucocitosi neutrofila e piastrinosi. Una ipereosinofilia è reperto praticamente costante nella sCS in fase attiva. La presenza di glomerulonefrite è indicata da ematuria, leucocituria, proteinuria e cilindruria. L'elevazione della creatinemia, segno di compromissione della funzione renale, è un indicatore prognostico importante. Numerosi altri parametri di laboratorio possono risultare alterati a seconda dei diversi interessamenti d'organo.

Il test di laboratorio di maggior rilievo nel sospetto clinico di queste vasculiti è il dosaggio degli ANCA.

Determinazione degli ANCA

Come già riportato, gli ANCA sono autoanticorpi diretti contro costituenti citoplasmatici di granulociti neutrofili e monociti. I metodi per la rilevazione di questi anticorpi includono test in immuno-fluorescenza indiretta (IFI) su leucociti fissati in etanolo e test immuno-enzimatici (ELISA) per la definizione dello specifico antigene riconosciuto.

L'IFI permette la suddivisione degli ANCA in tre tipi a seconda delle caratteristiche fluoroscopiche:

- *pattern di fluorescenza granulare citoplasmatica (C-ANCA)* usualmente dovuto a specificità anti-proteinasi 3 (PR3), una serin proteasi presente nei granuli primari dei neutrofili.
- *pattern di fluorescenza perinucleare (P-ANCA)* che identifica anticorpi contro un'altra serin-proteasi, la mieloperossidasi (MPO), ma può rilevare anche anticorpi diretti contro la catepsina, l'elastasi, il lisozima, l'amilasi, la catalasi ed altri ancora.
- *pattern di fluorescenza atipico* dovuto ad anticorpi diretti contro la proteina battericida-permeabilizzante (BPI) o altri antigeni (lattoferrina, elastasi, ecc).

Le linee-guida attualmente accreditate indicano di associare sempre le due metodiche, IFI ed ELISA, poiché solo i C-ANCA anti-PR3 ed i P-ANCA anti-MPO sono specificamente associati alle vasculiti sistemiche. In questo modo risultano positivi circa il 70% delle GPA (90% delle forme sistemiche), 80% delle MPA, 90% delle vasculiti limitate al rene e 50% delle sCS. Nella GPA prevale di gran lunga la reattività C-ANCA (meno del 10% dei casi presenta positività P-ANCA), mentre nelle altre forme è predominante quella P-ANCA. La doppia positività

anti-PR3 e anti-MPO nello stesso paziente è evenienza eccezionale.

Positività ANCA atipiche o comunque dirette verso antigeni diversi da PR3 e MPO si possono riscontrare in numerose condizioni morbose (malattie infiammatorie croniche intestinali, reumatiche autoimmuni, infettive, ecc) e non hanno rilievo clinico nel contesto delle vasculiti.

Al di là del rilievo diagnostico, la determinazione dei C-ANCA e P-ANCA può trovare impiego nel monitoraggio della malattia; il test può infatti negativizzarsi durante la remissione e tornare positivo in caso di recidiva. Il solo dato di laboratorio non è tuttavia sufficiente per la definizione di remissione o recidiva che non può prescindere da una completa valutazione clinica e strumentale.

Reperti strumentali ed istopatologici

L'interessamento polmonare è individuabile mediante radiografia convenzionale e TC ad alta risoluzione. Quest'ultima metodica consente di valutare in modo dettagliato il tipo e l'estensione della lesione (noduli, infiltrati, emorragia alveolare) (Figura 10.4). L'interessamento della sfera ORL richiede un accertamento radiologico dei seni paranasali ed una TC del massiccio facciale, oltre ad una valutazione, rinoscopica e laringoscopica. L'interessamento orbitario retrobulbare è messo bene in evidenza dalla RM. L'interessamento cardiaco è valutabile mediante ECG ed ecocardiografia, quello neurologico periferico mediante EMG ed ENG. Altre indagini possono inoltre essere richieste in caso di altri interessamenti d'organo o apparato.

Fondamentale importanza ha, in ogni caso, l'accertamento biptico. Le indagini di laboratorio e strumentali sono spesso utili nella scelta della sede e della modalità

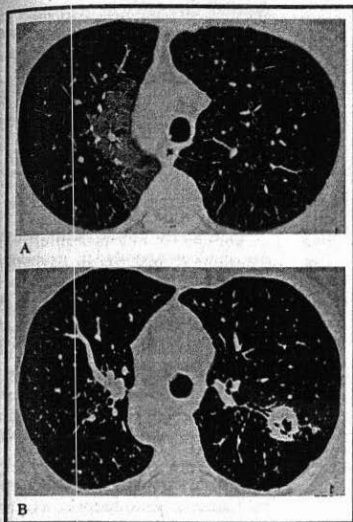


Figura 10.4 - Tomografia computerizzata polmonare ad alta risoluzione. A. Emorragia alveolare da capillarite polmonare in giovane paziente con micropoliangite. B. Lesione circoscritta, scavata al polmone sinistro in paziente affetta da granulomatosi con poliangioite (di Wegener).

di biopsia. La biopsia renale, effettuata in presenza di alterazioni significative del sedimento urinario, mostra un quadro di glomerulonefrite necrotizzante focale con scarsi o assenti depositi immuni all'immunofluorescenza diretta nella stragrande maggioranza dei casi. In circa un terzo dei casi è presente proliferazione extra-capillare con semilune. Raramente sono presenti lesioni francamente arteritiche o formazioni simil-granulomatose periglomerulari. Il quadro istologico renale è simile in tutte le vasculiti ANCA associate e non permette una distinzione tra le diverse forme. A livello polmonare, invece, è possibile evidenziare granulomi intraparietali o perivascolari con necrosi fibrinoide nella GPA mentre la MPA mostra un quadro di

vasculite necrotizzante senza formazione di granulomi.

Nella sCS, la lesione più caratteristica è rappresentata da un'infiltrazione extravascolare di eosinofili. Le lesioni della sfera ORL, sono spesso facilmente aggredibili ai fini biotici, ma risultano diagnostiche solo nella metà dei casi rivelando nell'altra metà solo quadri aspecifici di infiammazione e necrosi tissutale. Una biopsia endomiocardica può rendersi eccezionalmente necessaria in casi di sCS.

Etiologia e patogenesi

Alcuni farmaci ed altre sostanze chimiche, ad esempio la silice, possono indurre la comparsa di ANCA e, talora, di vasculite. Tuttavia per la maggior parte delle vasculiti ANCA associate l'agente causale resta sconosciuto. Il potenziale ruolo di agenti infettivi è dibattuto. Di certo l'infezione da Parvovirus B19 da altri agenti infettivi può indurre produzione di ANCA, così come la persistente colonizzazione stafilococcica della mucosa nasale è associata ad elevata frequenza di recidive nella GPA. Nella sCS, è probabile che allergeni inalati, farmaci, vaccinazioni, agenti infettivi batterici o parassitari stimolino una proliferazione T cellulare con polarizzazione Th2 seguita da massiva espansione degli eosinofili.

Gli ANCA svolgono con ogni probabilità un ruolo patogenetico diretto interagendo con cellule effettrici quali i granulociti, i monociti e le cellule endoteliali. I granulociti pre-attivati da una qualsivoglia stimolazione flogistica, ad esempio infettiva, espongono sulla propria superficie PR3 e MPO. Gli ANCA sono in grado, *in vitro*, di legare queste molecole esposte, stimolando i granulociti alla degranulazione ed alla produzione di radicali liberi dell'ossigeno. In animali di laboratorio, gli ANCA si sono dimostrati in grado di prolungare ed incrementare l'interazione tra granulociti attivati e cellule en-

doteliali favorendo in questo modo il danno endoteliale. Infine, l'infusione nel topo di anticorpi murini anti-MPO, o di splenociti murini a reattività anti-MPO, provoca la comparsa di glomerulonefrite e vasculite sistemica senza deposito di immunocomplessi.

Diagnosi

La diagnosi emerge dalla valutazione dei dati clinico-anamnestici, sierologici ed istopatologici. Le caratteristiche salienti delle diverse forme di vasculite ANCA associata sono riportate in **tabella 10.2**. Va ricordato che la specificità degli ANCA è elevata ma non assoluta e che la positività del test in assenza di manifestazioni clinico-patologiche suggestive non consente una diagnosi. In altri termini, la ricerca degli ANCA risulta efficace sul piano diagnostico solo se effettuata sulla base di un fondato sospetto clinico. L'accertamento biptico va perseguito in ogni caso, qualora ve ne siano le condizioni.

La diagnostica differenziale è soprattutto volta ad escludere malattie infettive, in primis la tubercolosi (ematuria e lesioni cavitari polmonari), e altre malattie granulomato-se quali sarcoidosi o malattie infiammatorie croniche intestinali. Queste ultime, in particolare la rettocolite ulcerosa, si associano spesso a positività per ANCA atipici. Positività degli ANCA in IFI, occasionalmente anche con specificità anti-MPO, si può osservare in corso di LES e di Artrite Reumatoide (AR). Le cause principali di sindrome nefro-polmonare, oltre ad MPA e GPA, sono LES e crioglobulinemia mista (da deposito di immunocomplessi) e sindrome di Goodpasture (da anticorpi anti-membrana basale). La presenza di ANA, anti-dsDNA e ridotti livelli di C3 sono di regola presenti nella nefrite lupica attiva; crioglobuline, bassi livelli di C4 e sierologia positiva per HCV sono indicativi per crioglobulinemia mista; gli anticorpi anti-membrana basale glomerulare sono il marcatore sierologico della s. di

Goodpasture ma talora possono associarsi a positività P-ANCA nella MPA. L'esame della biopsia renale con immunofluorescenza diretta mostrerà, a livello glomerulare, depositi granulari di immunocomplessi nel LES e nella crioglobulinemia, una fine deposizione lineare di IgG nella s. di Goodpasture mentre in caso di vasculite ANCA associata, i depositi immuni risultano scarsi o assenti.

Un aspetto diagnostico rilevante riguarda la distinzione tra una complicanza infettiva ed una riaccensione di malattia in pazienti sottoposti ad intensa terapia cortisonica ed immunosoppressiva. Infezioni polmonari talora anche opportunistiche da funghi, micobatteri, pneumocisti, legionella sono frequenti in questi pazienti. Un'accurata valutazione infettivologica con estese ricerche colturali, anche sul liquido di lavaggio bronco-alveolare, è essenziale. La negatività degli ANCA, in un soggetto precedentemente positivo, depone contro una ripresa di malattia ed indirizza maggiormente il sospetto verso una complicanza infettiva in corso di trattamento.

Cenni di terapia

In assenza di trattamento le vasculiti ANCA associate sono gravate di un elevato tasso di mortalità e la terapia corticosteroidica da sola, benché efficace, non modifica la sopravvivenza nei casi più gravi. Per questo motivo, le tradizionali terapie di queste forme comprendono una combinazione di corticosteroidi ed agenti citotossici. Nonostante queste terapie siano spesso efficaci nell'indurre la remissione della malattia, la frequenza di recidive è molto alta e pertanto il trattamento deve essere prolungato esponendo il paziente a danni iatrogeni talora rilevanti. È quindi importante commisurare la terapia alla gravità della malattia, riservando le terapie aggressive ai casi a maggior rischio e utilizzandole per il minor tempo possibile. Quest'ultimo risultato si ottiene, in genere, mediante una terapia di

Tabella 10.2 – Principali caratteristiche cliniche, sierologiche ed istopatologiche delle diverse forme di vasculite ANCA associata.

	Granulatosi con polian-gioite (di Wegener) sistemica localizzata		Micropolian-gioite	Sindrome di Churg-Strauss	Vasculite limitata al rene	Vasculite ANCA-asso-ciata da farmaci
ANCA positività Specificità	90% PR3>>MPO	60% PR3	75% MPO>PR3	50% MPO	90% MPO>PR3	100% MPO
Lesioni istologiche fondamentali	vasculite necrotizzante, flogosi granulomatosa	flogosi granulomatosa	vasculite necrotizzante leucocitoclastica	vasculite necrotizzante, infiltrati eosinofili extravasali, granulomi	GN necrotizzante paucimune	vasculite necrotizzante leucocitoclastica
Interessamento più frequente	ORL, polmone, rene	ORL, occhio	rene	polmone, ORL, SNP	rene (esclusivo)	cute, articolazioni
ORL	lesioni destruenti, otite, mastoidite, stenosi tracheale	lesioni destruenti, otite, mastoidite	assente o lieve	poliposi nasale, rinite allergica	assente	occasionale
Polmone	noduli, infiltrati fissi, lesioni cavitari	nodulo solitario	infiltrati fissi, emorragia alveolare	asma, infiltrati fugaci	assente	assente o lieve
Rene	GN necrotizzante paucimune (80%)	assente	GN necrotizzante paucimune (90%)	GN necrotizzante paucimune (40%)	GN necrotizzante paucimune (100%)	assente o lieve
Occhio	pseudotumor retrobulbare, sclerite, episclerite, uveite	pseudotumor retrobulbare, sclerite, episclerite	occasionale (episclerite, uveite)	occasionale (episclerite, uveite)	assente	occasionale
Cuore	lesioni valvolari scompenso cardiaco (raro)	assente	occasionale	scompenso cardiaco (30%)	assente	assente
SNP	mono-poli-neurite (20%)	possibile lesione di nervi cranici	mono-poli-neurite (50%)	mono-poli-neurite (70%)	assente	occasionale
Eosinofilia	occasionale modesta	assente	assente	costante marcata	assente	occasionale

PR3 proteinasi 3; MPO mieloperoxidasi; GN glomerulonefrite; ORL oto-rino-laringeo; SNP sistema nervoso periferico.

induzione della remissione seguita da una più blanda, di mantenimento.

Le forme indotte da farmaci possono regredire, nella maggior parte dei casi, con la

sola sospensione del farmaco e non richiedono trattamenti immunosoppressivi. Per le altre forme, recentemente l'EUVAS (European Vasculitis Study Group), sulla scorta di

una serie di studi controllati, ha identificato diversi sottogruppi clinico-prognostici, sulla base all'estensione e della severità di malattia, individuando trattamenti differenziati.

Nelle forme localizzate, esclusa la forma limitata al rene, è spesso sufficiente un trattamento corticosteroidico a medie dosi oppure un trattamento con methotrexate o con azatioprina. Nelle forme localizzate di GPA può essere utile associare trimetoprim/sulfametossazolo al fine di ridurre la frequenza di recidive.

Le forme sistemiche senza interessamento renale o altri gravi interessamenti d'organo, quali miocardite, grave coinvolgimento gastroenterico, emorragia alveolare ecc., possono giovare di corticosteroidi ad alte dosi associati a metotrexate (20 mg/settimana) che risulta ugualmente efficace e meglio tollerata della ciclofosfamide.

Le forme sistemiche con interessamento renale o interessamento d'organo severo necessitano di un trattamento di induzione con corticosteroidi, ad alte dosi a scalare, e ciclofosfamide¹ per os (2 mg/Kg/di) o in bolus endovenosi (15 mg/Kg ogni 3 settimane). Ottenuta la remissione si potrà optare per l'azatioprina o il methotrexate come mantenimento. Recenti studi randomizzati e controllati hanno indicato nel rituximab (anticorpo monoclonale anti-CD20 che agisce depletando i linfociti B) una valida alternativa alla ciclofosfamide sia per efficacia sia per profilo di tossicità. Nelle localizzazioni granulomatoze della GPA il trattamento con rituximab risulta leggermente meno efficace rispetto all'interessamento sistemico.

Le forme con marcata compromissione renale (creatininemia > 5,7 mg/dl) o emorragia alveolare necessitano di aggiungere al trattamento con ciclofosfamide e corticosteroidi anche ripetute sedute di plasma-afesi. L'emorragia alveolare è spesso un'emergenza medica che necessita trattamento intensivo o sub-intensivo. Il trapianto di rene è un'opzione terapeutica da considerare nei casi che abbiano sviluppato un'insufficienza renale terminale.

In breve

- Le vasculiti ANCA associate colpiscono i vasi di medio e piccolo calibro dando luogo a lesioni necrotizzanti e/o granulomatoze. L'interessamento renale è costituito da glomerulonefrite necrotizzante con minima o assente deposizione di immuno-complessi (pauci-immune).
- Gli ANCA sono auto-anticorpi diretti contro antigeni presenti nei granuli primari dei granulociti neutrofili. In particolare, due specificità anticorpali risultano associate alle vasculiti e precisamente anti-mieloperoxidasi (che nel test in immunofluorescenza dà una positività perinucleare o P-ANCA) e anti-proteinasi-3 (che dà una positività granulare citoplasmatica o C-ANCA).
- Le principali forme cliniche sono la Granulomatosi di Wegener, la micropoliangioite e la sindrome di Churg-Strauss. La prima è caratterizzata, oltre che da vasculite necrotizzante e glomerulonefrite, da lesioni granulomatoze localizzate ai polmoni, alla sfera ORL o alla regione orbitaria. La seconda è caratterizzata da frequente glomerulonefrite e capillarite polmonare con emorragia alveolare. La terza è caratterizzata dalla presenza di asma bronchiale ed eosinofilia ematica e tissutale. La positività C-ANCA è presente nella maggior parte dei casi di granulomatosi di Wegener. La positività P-ANCA prevale nelle altre forme.
- L'accertamento diagnostico si fonda sulla clinica, sulle metodiche di imaging, sull'eventuale positività degli ANCA e sull'accertamento istologico mediante biopsia del tessuto interessato (rene, polmone etc).
- Le vasculiti ANCA associate possono avere prognosi infausta soprattutto se vi è interessamento polmonare, cardiaco e intestinale o emorragia alveolare. In questi casi è necessario un trattamento di combinazione con corticosteroidi e ciclofosfamide. Negli altri casi il trattamento può limitarsi ai soli corticosteroidi o avvalersi di altri immunosoppressori come azatioprina o metotrexate.

Lecture consigliate

Cavagna L, Caporali R, Esposito C, Augetti C, Epis O, Montecucco C. Clinical features of ANCA-positive systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2007; 36: 74-6.

Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. For the French Vasculitis Study Group. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): Clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 270-281.

Gadola SD, Gross WL. Vasculitis in 2011: the renaissance of granulomatous inflammation in AAV. *Nat Rev Rheumatol.* 2012 Jan 10; 8: 74-6.

Marcolongo R, Meroni PL, Rizzotti P, et al (Gruppo FIRMA). Proposta di linee guida per la determinazione di autoanticorpi anti citoplasma dei neutrofili (ANCA). *Giornale Italiano di Nefrologia* 2002;19:220-23.

Villiger PM, Guillevin L. Microscopic polyangiitis: Clinical presentation. *Autoimmun Rev.* 2010; 9: 812-9.

Test di autovalutazione

1. Quale delle seguenti caratteristiche è comune alle vasculiti ANCA associate?
 - a. interessamento dei principali rami dell'aorta toracica
 - b. nefropatia interstiziale granulomatosa
 - c. prevalente comparsa in età pediatrica
 - d. glomerulonefrite necrotizzante con scarsi depositi di immunocomplessi
 - e. glomerulonefrite con depositi di IgA
2. Quale tra le seguenti specificità anticorpali degli ANCA è caratteristicamente associata alla micropoliangioite?
 - a. anti-mieloperossidasi
 - b. anti-proteina permeabilizzante battericida
 - c. anti-elastasi
 - d. anti-proteinasi 3
 - e. tutti i precedenti
3. Quale tra le seguenti manifestazioni caratterizza particolarmente la granulomatosi con poliangiote all'interno delle vasculiti ANCA associate?
 - a. interessamento granulomatoso otorinolaringeo e polmonare
 - b. interessamento granulomatoso del rene
 - c. glomerulonefrite da anticorpi anti-membrana basale
 - d. positività per P-ANCA (anti-mieloperossidasi)
 - e. asma allergico
4. Quale delle seguenti alterazioni di laboratorio è caratteristica della sindrome di Churg-Strauss all'interno delle vasculiti ANCA associate?
 - a. positività per C-ANCA (anti-PR3)
 - b. ipercreatininemia
 - c. ipereosinofilia
 - d. leucopenia
 - e. riduzione dell'aptoglobina
5. Quale tra le seguenti condizioni è possibile causa di sindrome nefro-polmonare?
 - a. micropoliangite
 - b. LES
 - c. Sindrome di Goodpasture
 - d. tutte le precedenti
 - e. nessuna delle precedenti

10.3 L'arterite gigantocellulare

Salvatore De Vita

L'arterite gigantocellulare, o arterite temporale di Horton (denominazione consolidata ma meno precisa), è una vasculite sistemica primaria che interessa le arterie di medio e grosso calibro, ed in particolare i vasi cranici (arterie carotidi esterna, interna, arteria vertebrale e loro diramazioni) e l'aorta toracica, con le arterie succlavie o ascellari. Si associa circa nella metà dei casi alla polimialgia reumatica e colpisce soggetti di età superiore ai 50 anni, in genere anziani. Non determina in generale aumentata mortalità, ma può causare complicanze severe, soprattutto cecità ed aneurisma aortico, con prognosi peggiore in quest'ultimo caso.

Epidemiologia

L'incidenza è tra i 15 e i 25 casi su 100.000 all'anno nei soggetti ultracinquantenni negli Stati Uniti, anche se dai 50 ai 60 anni è più rara, e mostra un picco di incidenza tra i 70 e gli 80 anni. Nei due terzi dei casi sono colpite le donne. Si ritiene comunque la malattia sottostimata e spesso non diagnosticata.

Classificazione

Esistono dei criteri classificativi per l'arterite gigantocellulare, spesso utilizzati a fine diagnostico, ma che non mostrano sensibilità e specificità assolute (Tabella 10.3).

Sono state inoltre recentemente meglio definite e classificate tre varianti cliniche della malattia: a) *la arterite cranica* (la forma

Tabella 10.3 - Criteri Classificativi dell'American College of Rheumatology per l'arterite gigantocellulare.

1. Età \geq 50 anni (all'insorgenza)
2. VES \geq 50 mm/ora
3. Cefalea ex novo o localizzata in sede mai prima riferita
4. Dolorabilità o ridotta pulsazione dell'arteria temporale (non relata ad arteriosclerosi)
5. Biopsia dell'arteria temporale positiva
Malattia classificabile se positivi \geq 3/5 criteri (sensibilità 93.5; specificità 91.2%)

classica, nettamente più frequente, e che meglio corrisponde al termine arterite temporale di Horton); b) *l'aortite clinicamente manifesta*, con impegno delle arterie succlavie o ascellari (10-15% dei casi); c) *la sindrome infiammatoria sistemica con arterite*. Le manifestazioni delle tre entità possono comunque sovrapporsi in varia misura, e devono quindi essere considerate, a oggi, nell'ambito di una singola patologia, e tutte indagate nel singolo paziente.

Infine, va considerata la *polimialgia reumatica*, la cui patogenesi rimane mal definita, e che, pur in totale assenza di una clinica suggestiva per GCA, può mostrare tale arterite all'esame istologico (biopsia dell'arteria temporale positiva nel 10-15% dei casi) o strumentale (es. captazione aortica alla PET). Inoltre, circa la metà dei pazienti con GCA presentano in ogni caso anche una polimialgia reumatica. Le due patologie risultano quindi connesse da un punto di vista clinico e patogenetico.

Quadro clinico

L'esordio della malattia può essere subdolo o acuto. Può concomitare, precedere o seguire quello di una polimialgia reumatica (valutare sempre la clinica di ambedue le patologie nel paziente).

Sono in genere presenti manifestazioni infiammatorie sistemiche (malessere, astenia, artralgie, febricola, anemia infiammatoria).

La cefalea è il sintomo più frequente, presente in due terzi dei pazienti con GCA in generale. È caratteristica della *classica arterite cranica*, e si manifesta in sede temporale o occipitale, mono- o bilaterale, oppure è mal localizzata. Il dolore può essere acuto, trafittivo, pulsante, oppure più lieve e cronico; può coesistere dolorabilità alla palpazione della arteria temporale (ramo frontale o parietale) o occipitale, ispessimento e ridotta pulsatilità vascolare, molto raramente noduli, arrossamento o necrosi sovrastante.

Una claudicatio masticatoria è presente nel 40-60% dei casi (impegno dell'arteria faciale), mentre è rara la claudicatio alla deglutizione o al movimento della lingua. La terza importante manifestazione è l'impegno oculare, presente all'esordio in circa un terzo dei casi, dovuta al coinvolgimento delle arterie oftalmiche e ciliari posteriori. Il paziente può presentare da qualche giorno sintomi premonitori, quali oscuramento del visus o amaurosi fugace; quindi perdita del visus monolaterale, parziale (più rara) o totale, senza dolore oculare, oppure più raramente diplopia. La cecità diventa quasi sempre irreversibile entro i primissimi giorni. Inoltre l'occhio controlaterale può essere colpito anche in meno di 24 ore, e anche per tale motivo la diagnosi di GCA e la terapia nel paziente con esordio primariamente oculare devono essere immediati. Purtroppo in molti pazienti la cecità bilaterale fa seguito ad un ritardo diagnostico, anche perché il paziente può sottovalutare l'urgenza. Anche se assente all'esordio, l'impegno oculare può poi comunque svilupparsi precocemente nel

follow-up. Ogni paziente di età superiore ai 50 anni con recente cefalea o anomalia del visus e incremento degli indici di flogosi va indagato per GCA e trattato subito anche nel solo sospetto. Più rare manifestazioni craniche includono il gonfiore al viso, glossite, faringodinia, acufeni, ipoacusia o sindrome vertiginosa. Nel 10% dei casi sono riportati episodi ischemici cerebrali da impegno carotideo o vertebrale.

La variante di GCA con *aortite clinicamente manifesta*, con impegno mono- o bilaterale delle arterie ascellari o succlavie, è presente nel 10-15% dei pazienti. Sono colpiti soggetti in genere leggermente più giovani, in media intorno ai 65 anni. La clinica è quella di una sindrome dell'arco aortico, con polso asimmetrico, claudicatio agli arti superiori, parestesie, rarissimamente lesioni necrotiche. Meno frequenti le manifestazioni da arterite cranica sopra riportate. La flogosi dell'aorta è tuttavia più frequente nella GCA di quanto la clinica riveli. Rispetto agli altri vasi, nell'aorta la malattia porta a dilatazione piuttosto che a stenosi. L'intera aorta può essere coinvolta, ma prevale l'impegno dell'aorta toracica con possibile formazione di aneurisma anche dopo un lungo follow-up. I fattori prognostici e la storia naturale di tale complicanza non sono ben chiariti, anche se persiste una certa flogosi vascolare e quindi una blanda attività di malattia anche durante un apparente controllo terapeutico. Le complicanze sono l'insufficienza valvolare, la dissezione aortica o la possibile rottura del vaso. Possibile l'impegno coronarico con cardiopatia ischemica. L'aorta addominale è coinvolta meno spesso, con possibile aneurisma o raro (<1%) impegno iliaco o femorale con sintomi agli arti inferiori come ai superiori, o impegno mesenterico. La metà di questi pazienti mostra una negatività della biopsia dell'arteria temporale, ma se positiva è tipica una iperespressione tessutale di IL-2.

La *sindrome infiammatoria sistemica con arterite* si presenta invece con manifestazioni costituzionali legati alla flogosi (presenti co-

munque in varia misura anche nelle altre varianti), quali ad esempio scadimento generale (forma "cachettica"), febbre anche elevata e di natura sconosciuta, sudorazioni notturne, anoressia, anemia infiammatoria anche severa (forma "anemica"). La GCA va innanzitutto sospettata *in tali casi, che richiamano* di più altre patologie, e la biopsia dell'arteria temporale va sempre eseguita.

Altre possibili manifestazioni della GCA sono la neuropatia periferica, sintomi respiratori (tosse secca o produttiva), la rara presenza di masse simil-tumorali (ad esempio in mammella, ovaio, utero) su base vasculitica, ed il possibile sovrapporsi con un'altra vasculite sistemica primaria, definendo quindi un quadro di poliangioite da overlap.

Reperti di laboratorio e strumentali

È tipico della GCA l'incremento di VES, PCR e fibrinogeno. La VES, pur essendo inclusa nei criteri classificativi (Tabella 10.3), è un marcatore meno specifico e sensibile di malattia, potendo risultare negativa nel 10-20% dei casi. Molto raramente anche la PCR può essere negativa. I livelli sierici di IL-6 rispecchierebbero al meglio lo stato infiammatorio, ma il test è al momento usato solo per studio. Frequenti la trombocitosi e l'anemia di tipo infiammatorio, è possibile un rialzo degli enzimi epatici. Non esistono comunque marcatori laboratoristici o autoanticorpali di malattia.

La biopsia dell'arteria temporale andrebbe sempre eseguita nel sospetto di GCA, essendo anche una procedura scevra da rischi. Il frammento biotico deve essere lungo almeno 2 cm e va analizzato in sezioni seriate, poiché la flogosi vascolare può essere focale. Qualora la biopsia venga eseguita in assenza di dolore o altra obiettività temporale, il frammento dovrebbe essere lungo 3-5 cm. Qualora la biopsia risultasse negativa, si può teoricamente procedere alla biopsia dell'ar-

teria temporale contro-laterale, e se presente una obiettività solo in sede occipitale, può essere considerata la biopsia dell'arteria occipitale. La terapia steroidea non va ritardata nel sospetto di GCA, ma un ritardo della biopsia dopo steroide aumenta la possibilità di una *istologia negativa, causa* l'effetto riassorbente del farmaco. In generale, è bene eseguire la biopsia entro due settimane di terapia steroidea. Circa il 50% delle biopsie positive mostrano una classica flogosi granulomatosa, anche in una singola sezione con una o poche cellule giganti multinucleate. Esse si dispongono tendenzialmente vicino alla membrana elastica interna frammentata e a eventuali calcificazioni. La biopsia *va considerata* positiva anche nei rimanenti casi non classici senza cellule giganti, in cui è comunque presente flogosi della parete vascolare, tipicamente una panarterite con linfociti e macrofagi più concentrati nella tonaca media o tra media e intima. La flogosi può essere anche limitata all'avventizia. L'assenza praticamente costante di necrosi fibrinoide differenzia la GCA da una vasculite temporale in corso di altre vasculiti sistemiche (es. forme ANCA-associate o panarterite nodosa). Depositi di amiloide supportano una amiloidosi.

L'esame del fondo dell'occhio, in genere simultaneamente o dopo la perdita del visus, mostra un disco pallido e edematoso, talora con emorragie puntate e sparse in sede peripapillare.

L'imaging è importante per la diagnosi di GCA, in particolare nei casi con biopsia negativa o con sospetta aortite. L'ultrasonografia dell'arteria temporale è abbastanza specifica ma poco sensibile (40-50%) per la malattia, dovendo visualizzare un alone ipoecogeno perivascolare di almeno 1 mm. L'ecocardiografia è utile e di facile applicazione per lo studio dell'aorta ascendente e della valvola aortica. Gli studi in angio-TC e soprattutto in angio-RMN possono valutare eventuali alterazioni della parete aortica quali ispessimento ed edema, ed inoltre visualizzare eventuali restringimenti o dilatazioni va-

scolari. L'arteriografia definisce al meglio entità e distribuzione della stenosi. Soprattutto la PET con fluorodesossiglucosio è un esame importante nel dimostrare la flogosi dell'aorta e delle sue grosse diramazioni (succlavia, carotidi), ed è utile nel follow-up dopo terapia. Essa ha contribuito a chiarire una componente vasculitica in casi di polimialgia reumatica silenti per GCA. Nel follow-up del paziente, il possibile sviluppo di aneurisma aortico andrebbe valutato annualmente con radiografia del torace, ecocardiografia ed ecografia addominale, utilizzando TC e RMN a casi più selezionati.

Diagnosi e diagnosi differenziale

La diagnosi di GCA deve essere il più possibile precoce, e la malattia va innanzitutto sospettata. Una accurata anamnesi ed esame obiettivo sono fondamentali in primo luogo. Come detto, va sempre indagata anche la polimialgia reumatica, la cui presenza può complicare la diagnosi differenziale. È cruciale il sospetto clinico nel paziente anziano con perdita recente del visus: il quadro va differenziato da altre otticopatie anche nell'ambito reumatologico (neurite ottica o trombosi venosa o arteriosa in sindrome da anticorpi antifosfolipidi, ad esempio), e il paziente inviato immediatamente in ospedale con gestione poli-specialistica. La cefalea può anche essere di difficile interpretazione: utili allora gli esami di laboratorio in prima battuta (incremento degli indici di flogosi). Fondamentale la biopsia arteriosa, con un idoneo frammento prelevato in tempi corretti, ma la diagnosi può essere formulata anche con un reperto biopistico negativo. È bene ricordare i criteri classificativi per la GCA (Tabella 10.3), il che facilita l'approccio diagnostico.

I pazienti con aortite e sindrome dell'arco aortico possono mostrare un quadro molto diverso, e anche qui la malattia va soprattutto sospettata all'inizio. Cruciale l'esame obiettivo (polso asimmetrico e piccolo, soffi

vascolari), e l'imaging diagnostico. In particolare, questa forma può essere difficilmente distinta dalla arterite di Takayasu, che però tende a colpire in genere donne sotto i 40 anni, può associarsi a manifestazioni infiammatorie sistemiche più eclatanti, e mostrare infine un diverso background genetico.

Nei pazienti con preminenti manifestazioni infiammatorie sistemiche vanno escluse altre patologie, quali ad esempio neoplasie, infezioni, emopatie, ed altre vasculiti e connettiviti sistemiche.

Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi della GCA è ignota. Esiste una predisposizione genetica, con più frequente positività per l'antigene HLA DR4 e alleli B1*0401 e B1*0404/08, descrizione di occasionali casi familiari, aumentata prevalenza in Scandinavia e comunità USA-Scandinave. È ipotizzato che un evento infettivo (studiati ad esempio parvovirus B19 e altri virus, Chlamidia e Micoplasma pneumoniae) innesci una reazione infiammatoria Th1 CD4-mediata, con evidenza di espansione T antigen-driven. La reazione inizierebbe nell'avventizia vasale con ingresso delle T cellule attraverso i vasa vasorum. Seguirebbe il riconoscimento antigenico o anche autoantigenico (es. elastina o altre componenti della matrice extracellulare; lesioni calcifiche), rilascio di citochine, in particolare IFN γ , e la secondaria attivazione macrofagica, con successiva reazione granulomatosa e danno tissutale. Il processo però può variare da caso a caso. Alti livelli di IFN γ correlerebbero con la proliferazione intima e ischemia, mentre l'occlusione luminale non avverrebbe per alti livelli di IL-2 e basso IFN γ . Inoltre i macrofagi svolgerebbero un ruolo patogenetico diverso nella avventizia (produzione di IL-1 e IL-6 e migliore attivazione T cellulare), nella tonaca media (produzione di radicali dell'ossigeno

e metalloproteasi, con danno muscolare e frammentazione della elastica interna), e nella zona medio-intimale (produzione di VEGF e PDGF, con iperplasia intimale). Non è poi chiaro come la distruzione vasale aneurismatica sia limitata all'aorta. Da ricordare infine come la reazione infiammatoria non sia solo locale ma anche sistemica, e le importanti connessioni eziopatogenetiche con la polimialgia reumatica.

Terapia

La terapia standard della GCA prevede l'uso dei corticosteroidi, alla dose raccomandata di 1 mg/kg/die di prednisone o equivalenti di metilprednisolone. La risposta è in genere abbastanza rapida, ma può avvenire anche in un mese. La terapia va assolutamente iniziata entro 24 ore in caso di perdita del visus, pena altissima probabilità di non recupero. Meno standardizzabile è la modalità di riduzione dello steroide, in genere del 10% della dose ogni 1-2 settimane, poi più gradualmente via via che la dose si riduce, e in ogni caso guidata dalla clinica e dall'andamento degli indici di flogosi. Lo steroide andrebbe minimizzato quanto più possibile nel tempo. La malattia può spegnersi in 1-2 anni, così come può riaccendersi durante la riduzione della dose di steroide. Alcuni pazienti possono anche rispondere poco a dosi medio-alte di steroide, o richiedere dosi inaccettabili a lungo termine per gli effetti collaterali. In tali casi, ed in alcuni Centri anche ab initio per minimizzare più precocemente lo steroide, si può associare il methotrexate a dosi di 15-20 mg/settimana. In caso di fallimento, un altro farmaco utilizzato con successo da alcuni Centri è la ciclofosfamide orale, per 2-6 mesi. In corso studi mediante il blocco dell'IL-6, con dati preliminari incoraggianti in casistiche però molto limitate. La terapia complessiva va decisa anche in base alla variante clinica (es. aortite), alle comorbi-

In breve

- L'arterite gigantomalare va sempre sospettata nel paziente ultracinquantenne, ma soprattutto anziano, con cefalea recente o localizzata in sede mai prima riferita, con recenti alterazioni del visus, o con manifestazioni infiammatorie sistemiche.
- Indagare sempre l'arterite gigantomalare nel paziente con polimialgia reumatica, e viceversa.
- Iniziare la terapia steroidea anche nel solo sospetto diagnostico, e richiedere valutazione specialistica urgente, se necessario anche in giornata con invio in pronto soccorso per perdita recente del visus.
- La biopsia dell'arteria temporale va sempre eseguita nel sospetto clinico, ma può risultare negativa anche in presenza di malattia.
- Valutare sempre polsi arteriosi e soffi vascolari nel sospetto di aortite e vasculite delle grosse diramazioni aortiche, e considerare nel follow-up la possibile formazione di aneurisma aortico.

dità (es. diabete, iperlipemia, ipertensione arteriosa), e in generale in base al rischio/beneficio nel singolo caso. L'angioplastica può essere utilizzata in caso di stenosi dei grossi vasi, e gli eventuali aneurismi aortici vanno attentamente indagati e trattati nel follow-up.

Deve essere sempre prevenuta con farmaci l'osteoporosi da steroide. La terapia con 100 mg/die di aspirina od altro antiaggregante piastrinico è consigliabile per ridurre le complicanze ischemiche, ma va ben valutata nel singolo paziente.

Lettere consigliate

- Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 261-71.
- Weyand CM, Gorozny JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Int Med* 2003; 139: 505-15.
- Bongartz T, Matteson EL. Large-vessel involvement in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 10-17.

Koenig CL, Langford CA Novel therapeutic strategies for large cell vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32: 173-86.

Quartuccio L, Maset M, De Maglio G, Pontarini E, Fabris M, Mansutti E, Mariuzzi L, Pizzolitto S, Beltrami CA, De Vita S: Role of oral cyclophosphamide in the treatment of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1677-86.

Test di autovalutazione

1. Reperto non tipico della arterite gigantocellulare
 - a. la coesistenza di polimialgia reumatica
 - b. l'aneurisma dell'aorta toracica
 - c. la positività per gli anticorpi antinucleo
 - d. la cefalea occipitale
 - e. l'amaurosi recente
2. Arterite gigantocellulare: affermazione esatta
 - a. sempre presente cefalea
 - b. sempre aumentata la VES
 - c. sempre presente una infiammazione vascolare
 - d. nel 10-20% dei casi vi si associa la polimialgia reumatica
 - e. nessuna delle precedenti
3. La biopsia dell'arteria temporale nella arterite gigantocellulare
 - a. si esegue sempre, quando possibile, per la conferma diagnostica
 - b. è un esame discretamente invasivo da richiedere nei casi dubbi
 - c. se positiva conferma la diagnosi, se negativa la esclude
 - d. è negativa 10 giorni dopo terapia steroidea ad alte dosi
 - e. viene eseguita se ci sono disturbi oculari
4. La biopsia della arteria temporale nel sospetto di arterite gigantocellulare
 - a. va sempre eseguita
 - b. va eseguita solo se c'è dolore temporale
 - c. deve comprendere un frammento di almeno 1 cm
 - d. è necessario sia positiva per formulare la diagnosi
 - e. giuste tutte le precedenti
5. Malattia che può entrare in diagnosi differenziale con l'arterite gigantocellulare
 - a. neoplasia
 - b. LES dell'anziano
 - c. endocardite batterica
 - d. arterite di Takayasu
 - e. tutte le precedenti

10.4 Vasculiti dei piccoli vasi

Clodoveo Ferri, Marco Sebastiani, Dilia Giuggioli

Definizione

Le vasculiti dei piccoli vasi comprendono un gruppo eterogeneo di vasculiti sistemiche o localizzate caratterizzate da manifestazioni cutanee spesso riconducibili ad una lesione istopatologica tipica, la vasculite leucocitoclastica (VL). Clinicamente, le lesioni cutanee presentano caratteristiche multiformi per aspetto, dimensioni, gravità, modalità di presentazione ed evoluzione clinica: si va dalla porpora palpabile o petecchie, la lesione più tipica e frequente, al rash maculo-papulare, alle manifestazioni orticarioidi o nodulari, fino alle gravi lesioni necrotico-ulcerative. A causa di tale comune localizzazione il termine di vasculiti cutanee dei piccoli vasi è quello più spesso in uso nella letteratura medica. La classificazione delle vasculiti dei piccoli vasi si basa generalmente sulla loro presunta eziopatogenesi e sulla possibile associazione con altra malattia ben definita (**Tabella 10.4**). Relativamente frequenti sono le vasculiti dei piccoli vasi cutanei da ipersensibilità, comprese quelle da farmaci. La crioglobulinemia mista (CM) e la porpora di Schönlein-Henoch (pSH) sono vasculiti sistemiche a carico dei piccoli vasi, con caratteristiche manifestazioni cutanee e coinvolgimento viscerale. L'orticaria vasculite comprende una forma primitiva e, nella sua variante ipocomplementemica, una manifestazione secondaria a lupus eritematoso sistemico.

Le altre forme secondarie comprendono quelle associate a connettiviti sistemiche (artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, sindrome di Sjögren, dermatomiosite),

quelle secondarie ad infezioni, neoplasie maligne, sindrome da by-pass intestinale, o malattia infiammatoria intestinale; infine, l'eritema elevatum diutinum è una particolare vasculite cutanea con lesioni papulo-nodulari riscontrabile in corso di malattie autoimmuni. Le varie forme di vasculite dei piccoli vasi associate a malattie reumatiche ben definite sono trattate nei rispettivi capitoli.

Non esiste fra gli esperti un accordo universalmente condiviso né per una comune terminologia, né per criteri classificativi-diagnostici da applicare alle varie forme di vasculite. Vi sono al momento criteri classificativi utili soprattutto nell'ambito della ricerca. Molti termini in uso come vasculite allergica, angioite allergica, vasculite da ipersensibilità, vasculite leucocitoclastica, vasculite dei piccoli vasi, riferiti al gruppo di vasculiti comprese nella **tabella 10.4**, sono variabilmente impiegati generando spesso confusione. Anche il termine di vasculite cutanea dei piccoli vasi, apparentemente più completo, può risultare fuorviante poiché alcune forme sono vere vasculiti sistemiche, cioè non limitate alla sola cute (Porpora di Schönlein-Henoch, vasculite crioglobulinemica). Il termine di vasculiti dei piccoli vasi sembra pertanto quello più corretto.

Epidemiologia

Le vasculiti dei piccoli vasi sono relativamente rare, ma probabilmente sottostimate nelle poche indagini epidemiologiche disponibili. Gli studi al riguardo sono di difficile esecuzione a causa della mancanza di criteri

Tabella 10.4 – Vasculiti dei piccoli vasi: classificazione.

vasculiti cutanee da ipersensibilità farmaci, vaccini
orticaria vasculite
crioglobulinemia mista 'essenziale', HCV-correlata
porpora di Henoch-Schönlein
vasculiti sistemiche poliarterite nodosa vasculiti ANCA-associate
vasculiti associate a malattie reumatiche <u>connettiviti sistemiche</u> artrite reumatoide lupus eritematoso sistemico sindrome di Sjögren dermatomiosite
vasculiti secondarie ad infezioni virus: HCV, HBV, HIV, PV-B19 batteri, funghi, protozoi
vasculiti secondarie a tumori maligni solidi (polmone, colon, rene, mammella, prostata, ecc.) ematologici (linfomi non-Hodgkin's e cell.T dell'adulto, mieloma m., Waldenström's m.)
sindrome da by-pass intestinale
malattia infiammatoria intestinale
eritema elevatum diutinum

classificativi-diagnostici validati e della frequente dispersione dei pazienti fra le varie specialità mediche. La vasculite da ipersensibilità e la pSH sono relativamente più frequenti nella pratica clinica; la CM, nella sua variante HCV-correlata, rappresenta forse la più frequente vasculite sistemica nel nostro Paese, mentre risulta rara nei paesi del nord Europa e nord America. Esiste al riguardo una grande eterogeneità nella distribuzione geografica della vasculiti in genere; tale dato fa supporre l'esistenza di fattori genetici e/o ambientali determinanti nella patogenesi di molte vasculiti.

Patogenesi-istopatologia

Il meccanismo patogenetico coinvolto nelle principali forme di vasculiti dei piccoli

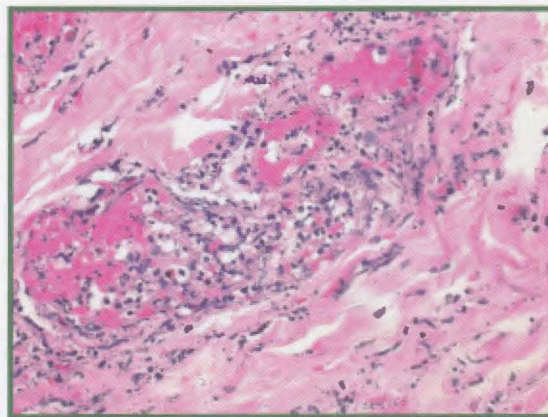


Figura 10.5 – Tipico reperto istologico (ematossilina-eosina) di vasculite leucocitoclastica: grave quadro vasculitico con infiltrati di granulociti neutrofili e loro residui nucleari (leucocitoclasia) in sede perivascolare, diffusi depositi fibrinoidi.

vasi riconosce una reazione da ipersensibilità tipo III, cioè mediata da immuno-complessi circolanti (ICC). La vasculite leucocitoclastica (VL) è il reperto istopatologico caratteristico delle lesioni cutanee in corso di vasculiti dei piccoli vasi (**Figura 10.5**). La VL è caratterizzata da infiltrati monocitari e neutrofili e di loro residui nucleari (leucocitoclasia) in sede perivascolare (venule post-capillari), depositi fibrinoidi dentro ed a ridosso della parete vascolare, rigonfiamento endoteliale e stravasi eritrocitari. Per una corretta valutazione diagnostica il frammento biotico deve comprendere cute e sottocute; inoltre, la biopsia deve essere praticata nelle prime 48 ore al fine di cogliere le alterazioni più tipiche. La valutazione biotica deve includere l'immunofluorescenza diretta per valutare la presenza di depositi immuni.

Approccio diagnostico

Nella pratica clinica, i parametri diagnostici caratterizzati da buona sensibilità ed elevata specificità sono la presenza di: lesioni cutanee inizialmente purpuriche o di rash maculo-papulare, condizione scatenante o

Tabella 10.5 – Vasculiti cutanee: valutazione.

screening diagnostico iniziale
VES, PCR
emocromo completo
elettroforesi proteine sieriche
creatininemia, es. urine completo
es. sierologici, colturali, strisci (infezioni)
transaminasi, γ -GT, CPK, LDH
HBV, HCV
Rx torace
accurata valutazione anamnestica
completamento diagnostico
RA-test, crioglobuline
ANA, ANCA, anti-ENA, anti-dsDNA
C3, C4, immunofissazione sierica
HIV
ecografia addominale
valutazione impegno gastroenterico
EMG, studio nervi periferici
biopsia cutanea
ematossilina/eosina, IF diretta
biopsia renale
biopsia osteomidollare

predisponente (farmaci, infezioni, neoplasie, malattia autoimmune) e reperto istopatologico di VL. In corso di pSH ai tipici reperti di VL si associano depositi di IgA, mentre nella vasculite crioglobulinemica sono presenti depositi di IgG-IgM derivanti dagli ICC. Pertanto il reperto di VL, comunemente osservato nelle varie forme di vasculite cutanea, ha scarso valore diagnostico, con la sola eccezione della pSH (depositi di IgA). In presenza di un paziente con vasculite cutanea uno screening iniziale deve comprendere un'attenta raccolta di dati anamnestici, spesso decisiva per il successivo iter diagnostico, ed una prima serie di indagini per il rilievo di un processo infiammatorio e di eventuale impegno sistemico (Tabella 10.5). Una serie di indagini di laboratorio e strumentali saranno poi importanti per indirizzare la diagnosi verso una ben definita forma di vasculite primitiva o secondaria (Figura 10.6).

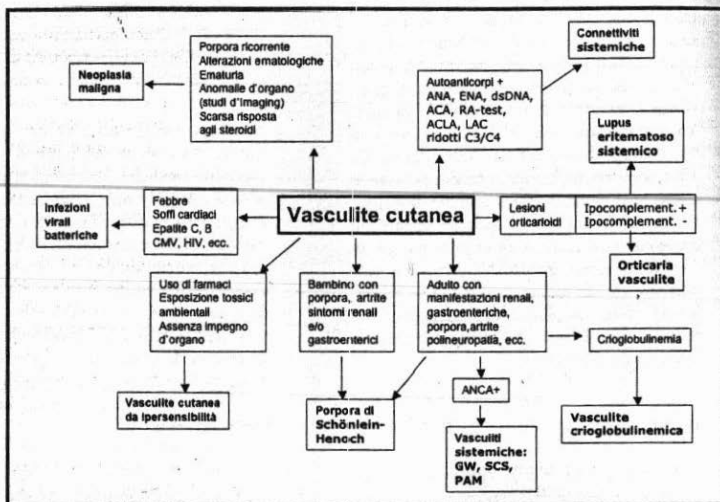


Figura 10.6 – Differenti percorsi diagnostici suggeriti dalla presenza di una o più alterazioni in soggetto con manifestazioni vasculitiche cutanee.

GW: granulomatosi di Wegener; SCS: sindrome di Churg-Strauss; PAM: poliangioite microscopica.

Forme specifiche di vasculite dei piccoli vasi

Vasculite da ipersensibilità

L'eziologia della vasculite da ipersensibilità è sconosciuta, anche se in molti casi l'uso di farmaci e tossici, meno frequentemente di vaccini, sembra essere la causa scatenante di una reazione da ipersensibilità tipo III (reazione di Arthus) responsabile della VL cutanea. In qualche caso la reazione può insorgere improvvisamente, dopo l'iniziale esposizione all'agente scatenante, ma più spesso nei successivi 7-21 giorni. Sebbene, in soggetti predisposti, quasi tutti i farmaci sono potenziali agenti scatenanti vi sono alcune classi di farmaci che con più frequenza si associano a vasculite da ipersensibilità. Fra i più coinvolti vi sono: anti-infiammatori non steroidei (acido acetilsalicilico, ibuprofene, diclofenac, piroxicam, naproxen, acetaminofene), antibiotici (betalattamici, macrolidi, sulfamidici, chinolonici, ecc.), anti-ipertensivi (beta-bloccanti, tiazidici), vari (paroxetina, allopurinolo, infliximab, insulina, ecc.). La lesione cutanea tipica è una porpora palpabile più spesso a livello di dorso, natiche, arti inferiori, che evolve verso un'iperpigmentazione residua. La porpora è a volte complicata da manifestazioni più gravi, come vescicole e bolle, fino a lesioni necrotico-ulcerative, per le quali è necessaria terapia steroidea ad alte dosi.

Orticaria vasculite

A differenza della comune orticaria le lesioni cutanee dell'orticaria vasculite persistono per oltre 48 ore e residuano in aree di iperpigmentazione. In circa la metà dei pazienti si osserva una ipocomplementemia, a volte associata a manifestazioni sistemiche (polmonari); molto spesso questi soggetti sono affetti da lupus eritematoso sistemico o altri stati morbosi quali infezioni virali, malattie ematologiche, reazioni a farmaci, ecc. In genere l'orticaria vasculite, che risponde

al trattamento steroideo, presenta un decorso cronico, ma nel complesso benigno.

Crioglobulinemia mista

Il termine crioglobulinemia si riferisce alla presenza in circolo di una o più Ig che precipitano reversibilmente *in vitro* a temperature <37°C (Figura 10.7). In base alla composizione del crioiprecipitato la crioglobulinemia si classifica in:

- crioglobulinemia tipo I, composta da una sola Ig (G, A, M), è spesso una paraproteinemica secondaria a malattie emolinfoproliferative;
- crioglobulinemia mista, tipo II e tipo III; si tratta di un immuno-complesso composto da due Ig, di cui una IgG che costituisce l'autoantigene ed una IgM l'autoanticorpo, con attività di fattore reumatoide monoclonale (tipo II) o policlonale (tipo III).

Una crioglobulinemia mista può essere riscontrata in corso di molte malattie infettive, autoimmuni o neoplastiche. In assenza di cause note la malattia costituisce una entità a sé stante; i termini di CM e di vasculite crioglobulinemica si riferiscono alla stessa malattia. Si tratta di una vasculite sistemica coinvolgente i piccoli vasi (arteriole, capillari, venule), caratterizzata da una triade clinica-porpora, astenia, artralgie, impegno multiorgano e VL a livello cutaneo (Tabella 10.6). Il processo vasculitico, sia a livello cutaneo che viscerale, è secondario alla deposizione di ICC, con una quota crioiprecipitabile (crioglobuline) variabile, e complemento. È accertato che in oltre il 90% dei casi la CM si associa ad infezione cronica da virus C dell'epatite (HCV), principale agente causale della malattia. Pertanto, il termine CM 'essenziale' è attualmente riferibile ad una piccola percentuale di pazienti. L'HCV, oltre a partecipare alla composizione delle crioglobuline e quindi al processo vasculitico, è responsabile della proliferazione poli-oligoclonale dei linfociti B; quest'ultima costituisce

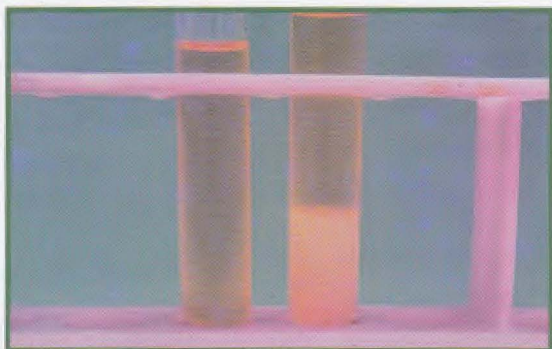


Figura 10.7 – A destra siero di paziente con vasculite crioglobulinemica mantenuto per 7 giorni a temperatura di +4°C: presenza di abbondante precipitato di crioglobuline miste (IgG-IgM); a sinistra confronto con siero di soggetto normale.

il disordine autoimmune-linfoproliferativo sottostante la malattia. Oltre al riscontro di crioglobuline miste nel siero, la porpora palpabile è il sintomo patognomonico della CM (**Figure 10.7 e 10.8**); essa coinvolge più spesso gli arti inferiori ed in alcuni casi può essere complicata da gravi ulcere cutanee. In fase tardiva, più spesso dopo ripetuti episodi purpurici, risidua una discromia ocracea,

spesso con distribuzione 'a calzino' (**Figura 10.8**). Una polinevrite, o una mononevrite multipla, sensitiva (parestesie), in alcuni casi associata a deficit motorio, complica spesso la CM, compromettendo seriamente la qualità di vita dei pazienti, anche a causa della sua scarsa risposta alle comuni terapie. A livello viscerale (**Tabella 10.6**) l'epatite e la glomerulonefrite membranoproliferativa sono le manifestazioni più frequenti, mentre una grave vasculite diffusa, paragonabile alle forme più severe di vasculite sistemica, è evento relativamente raro. La CM può essere complicata in un 10% dei casi, spesso in fase avanzata di malattia, da complicanze neoplastiche quali l'epatocarcinoma o il linfoma non-Hodgkin a cellule B. Quest'ultima complicanza è riconducibile al linfotropismo dell'HCV, responsabile anche di una certa percentuale di linfomi apparentemente 'primitivi'. Per tali motivi la CM può essere considerata una condizione preneoplastica che necessita di un attento monitoraggio clinico. In molti pazienti la CM è scarsamente sintomatica o del tutto asintomatica, anche



Figura 10.8 – Lesioni vasculitiche di paziente HCV-positivo con vasculite crioglobulinemica o crioglobulinemia mista: A) porpora ortostatica subito dopo l'esordio; B) esiti di episodi ripetuti di porpora ortostatica con discromia ocracea; C) grave vasculite della gamba con lesione ulcerosa iniziale.

Tabella 10.6 – Caratteristiche epidemiologiche e clinico-sierologiche di 210 pazienti con CM.

Pazienti no	210
Femmine:Maschi	3.7:1
Età media-diagnosi CM (aa±SD)	56.4±11.2
Età media-esordio CM (aa±SD)	53±11.6
Porpora	98%
Astenia	100%
Artralgie	98%
Artrite	7%
Fenomeno di Raynaud	48%
Sindrome secca	53%
Ulceri cutanee	22%
Neuropatia periferica	80%
Impegno epatico	77%
Impegno renale	30%
Impegno polmonare	2%
Vasculite diffusa	6.2%
Sindrome da iperviscosità	0.5%
Linfoma non-Hodgkin	10%
Epatocarcinoma	3.3%
Carcinoma papillare tiroide	1%
CM tipo II/tipo III	2
Criocrito% (media±SD)	4.4±11.7
Fattore reumatoide +	98%
C4 mg% (vn 20-60)	11±7.7
C3 mg% (vn 90-180)	100±28
Autoanticorpi	56%
Anti-HCV ± HCV RNA	92%
Anti-HBV	42%
HbsAg	9%

Autoanticorpi: ANA e/o ENA e/o AMA e/o ASMA.

per lunghi periodi di tempo, per cui una terapia atta a correggere le alterazioni sierologiche, come elevati valori di criocrito (% di crioglobuline sieriche) è spesso inutile o potenzialmente dannosa. Nei pazienti con manifestazioni più gravi (epatite, glomerulonefrite, neuropatia periferica, ulcere cutanee, vasculite diffusa) l'approccio terapeutico è spesso problematico a causa della concomitanza di infezione (HCV) e manifestazioni autoimmuni. L'impiego di antivirali (interferone e ribavirina) dovrebbe essere la terapia di prima scelta, specie nei malati con grave impegno epatico, nel tentativo di eradicare

l'HCV. D'altra parte, una terapia combinata con steroidi, plasmaferesi ed immunosoppressori (ciclofosfamide, rituximab) può essere molto utile in presenza di gravi complicanze e/o di insuccesso della terapia antivirale.

Porpora di Schönlein-Henoch

La pSH è la più frequente vasculite sistemica dell'infanzia, mentre è rara nell'adulto. La compartecipazione di fattori genetici ed ambientali, in gran parte sconosciuti, e potenziali agenti triggers (antigeni virali, batterici, e/o alimentari) è considerata determinante

In breve

- Le vasculiti dei piccoli vasi sono un gruppo eterogeneo (eziologia, presenza/assenza impegno viscerale, primitive o secondarie ad altra affezione nota) di malattie caratterizzate frequentemente da manifestazioni cutanee: la cui lesione istologica tipica è la vasculite leucocitoclastica.
- Le vasculiti dei piccoli vasi sono in molti casi secondarie a infezioni, neoplasie, connettivi o altre vasculiti sistemiche, o possono complicare una malattia infiammatoria intestinale, by-pass intestinale, impiego di farmaci.
- Anche fra le forme classificabili come 'primitive' vi sono spesso varianti cliniche correlabili a particolari agenti trigger o associate ad altra malattia; l'orticaria vasculite comprende la forma ipocomplementemica, più spesso secondaria a lupus eritematoso sistemico; la vasculite da ipersensibilità è molto frequentemente secondaria all'impiego di farmaci; la vasculite crioglobulinemica o crioglobulinemia mista 'essenziale' in oltre 90% dei casi è associata ad infezione da HCV.
- La porpora di Schönlein-Henoch è una vasculite tipica dell'infanzia; i depositi cutanei e renali di IgA sono un carattere distintivo importante. È una vasculite relativamente benigna; nell'adulto si osservano varianti cliniche più gravi.
- La vasculite crioglobulinemica è una delle vasculiti sistemiche più frequenti in Italia, specie nella variante HCV-correlata. Parametri diagnostici importanti sono: porpora ortostatica, presenza di crioglobuline miste e fattore reumatoide nel siero, ipocomplementemia (basso C4).

nella patogenesi della pSH. Le manifestazioni cliniche tipiche sono il rash purpurico, le artralgie/iti, le manifestazioni gastroenteriche, con crisi di dolore addominale acuto, la glomerulonefrite. Il danno renale presenta in genere un andamento benigno nella maggior parte dei bambini, mentre nel soggetto adulto è spesso più grave dal punto di vista clinico-prognostico a causa di più frequenti e marcate ematuria e proteinuria, fino alla sindrome nefrosica. Le lesioni glomerulari variano molto, da un'isolata proliferazione mesangiale focale fino a gradi diversi di cellularità e formazione di franche semilune. Mediante immunofluorescenza diretta su tessuti biotici (cute, rene) è possibile evidenziare depositi immuni di IgA importanti ai fini diagnostici. La malattia risponde bene al trattamento steroideo per quanto riguarda le manifestazioni cutanee ed articolari, mentre la nefropatia grave può richiedere, dopo attenta valutazione clinico-istologica, un approccio terapeutico più aggressivo con steroidi ad alte dosi, plasmateresi, immunosoppressori, e/o boli di Ig e.v.

Lectture consigliate

- Jeanette J, Falk R. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337:1512-23.
- Calabrese L, Michael B, Bloch D, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1108-13.
- Watts R, Jolliffe V, Grattan C, et al. Cutaneous vasculitis in a defined population: Clinical and epidemiological associations. *J Rheumatol* 1998; 25: 920-4.
- Ferri C, Zignego AL, Pileri SA: Cryoglobulins. *J Clin. Pathol* 2002; 55: 4-13.
- Ferri C, Sebastiani M, Saadoun D, Cacoub P. Cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *EULAR compendium on rheumatic diseases*, 2012. Chapter 42; pp 1042-1071. Ed. J.W.J. Bijlma. London, BMJ Publishing Group Ltd, 2012.

Test di autovalutazione

1. L'immunofluorescenza diretta, utile per la diagnosi di varianti specifiche di vasculite

leucocitoclastica, può risultare falsamente negativa se la biopsia cutanea viene eseguita, dall'esordio delle lesioni, dopo:

- a. 18 ore
- b. 24 ore
- c. 48 ore
- d. 72 ore

2. L'immunofluorescenza diretta eseguita su biopsia cutanea dimostra una vasculite leucocitoclastica con marcati depositi di IgA, IgM e C3 in pazienti con:
 - a. vasculite crioglobulinemica
 - b. porpora di Schönlein-Henoch
 - c. vasculite da ipersensibilità
 - d. orticaria vasculite
3. In Italia la crioglobulinemia mista si associa ad infezione da HCV nel
 - a. 30%
 - b. 50%
 - c. 80%
 - d. >90%
4. La vasculite crioglobulinemica presenta come parametro diagnostico:
 - a. porpora ortostatica
 - b. crioglobuline miste nel siero
 - c. positività del fattore reumatoide
 - d. ipocomplementemia (ridotto C4)
 - e. tutti i precedenti
5. La presenza di ipocomplementemia in corso di orticaria vasculite deve far sospettare la presenza di:
 - a. vasculite crioglobulinemica
 - b. vasculite da farmaci
 - c. lupus eritematoso sistemico
 - d. neoplasia maligna
6. La porpora di Schönlein-Henoch è più grave:
 - a. nell'infanzia
 - b. nell'età adulta
 - c. nelle donne
 - d. nei pazienti con deficit di IgA

10.5 La malattia di Behçet

Angelo Ferrante, Giovanni Triolo

Definizione

La malattia di Behçet (MB) deve il suo nome al dermatologo turco Hulusi Behçet, che descrisse nel 1937 una triade clinica caratterizzata da irite con ipopion, afte orali e genitali. La descrizione precedente di almeno 6 casi con tali caratteristiche da parte di Adamantiades giustifica l'atro eponimo con cui è conosciuta la malattia: Adamantiades-Behçet. La prima descrizione in realtà risale ad Ippocrate di Kos (460-377 AC). La MB viene definita spesso un disordine infiammatorio multisistemico recidivante ad eziologia sconosciuta caratterizzato da afte orali, genitali, uveite che frequentemente coinvolge articolazioni, la cute, il sistema nervoso centrale ed il tratto gastrointestinale.

Epidemiologia

Presenta una particolare distribuzione geografica e risulta endemica in Turchia, Iran, Iraq, Corea e Giappone. In Giappone ed in Turchia oltre il 20% dei casi di uveite endogena è attribuibile alla MB (rispetto allo 0.2% degli USA). In Europa prevale nelle regioni comprese tra il 30° e 45° parallelo a nord dell'equatore. Questa distribuzione corrisponde approssimativamente alla "via della seta" utilizzata per diversi secoli come principale sistema di scambio tra est ed ovest e probabilmente riflette l'associazione di fattori ambientali e genetici (distribuzione HLA). Sebbene colpisca prevalentemente giovani adulti tra la II e la IV decade di

vita, non sono risparmiate le fasce infantili e senili. Appare più frequente e spesso più aggressiva nei maschi nelle regioni geografiche della via della seta (M:F 2-10:1) a differenza delle regioni più occidentali (USA, Europa occidentale).

Quadro clinico

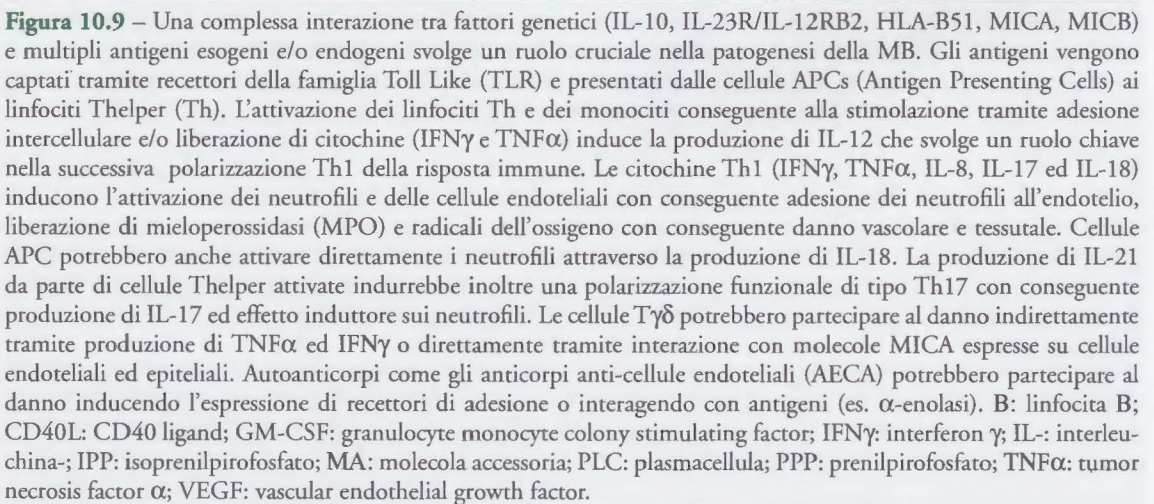
Le afte orali sono presenti in quasi tutti i pazienti e rappresentano la più comune manifestazione di esordio (> 85%) con frequenti recidive (almeno 3 volte in un anno). Appaiono singole o multiple, dolenti. Di morfologia rotondeggiante con margine eritematoso, coperte da pseudomembrane grigio-biancastre o con base fibrinosa giallastra. La localizzazione anteriore, più comune, prevede la mucosa buccale (vestibolo, labbra, gengive, guance) e la lingua; quella posteriore, meno frequente, le tonsille, il palato molle e duro, l'ugola ed il faringe posteriore. In relazione all'aspetto vengono classificate come minor, major ed erpetiformi (Tabella 10.7). Le ulcere genitali rappresentano la seconda manifestazione più comunemente osservata (72-94% dei casi), appaiono a livello dello scroto o della vulva e spesso più ampie e profonde di quelle orali (Tabella 10.7). Altre lesioni cutanee si estrinsecano in oltre l'80% dei casi, spesso in varia combinazione nel corso della malattia (eritema nodoso, eruzioni vescicolo-papulo-pustolose, follicolite, acne ecc.) (Tabella 10.7). L'interessamento oculare si estrinseca in circa il 20% dei casi all'esordio ed è osservato in oltre la metà dei

Tabella 10.7 – Caratteristiche cliniche delle principali manifestazioni della MB.

Manifestazioni	Caratteristiche
Afte orali	<i>Minor</i> : più frequenti, in numero di 1-5 con ulcerazioni < 1 cm superficiali e moderatamente dolenti; guariscono entro 4-15 giorni senza evidenti cicatrici
	<i>Major</i> : meno frequenti, in numero di 1-10 con ulcerazioni > 1 cm più profonde e dolenti da interferire con la qualità di vita del paziente; guariscono più tardivamente (2-6 settimane) di solito con cicatrici residue
	<i>Erpetiformi</i> : meno frequenti; attacchi ricorrenti di piccole ulcere (2-3 mm) dolenti e raggruppate
Afte genitali	Nei maschi a livello dello scroto e del pene; nelle donne a livello della vulva, grandi e piccole labbra, vagina e cervice con frequente dispareunia (spesso premenstruale); a livello inguinale, perianale o perineale in entrambi i sessi; più ampie e profonde delle ulcere orali con margini più irregolari, recidivano meno frequentemente (2-3 volte per anno), di solito molto dolenti, raramente asintomatiche; danno cicatrici bianche o pigmentate
Lesioni cutanee	Eritema nodoso: la più comune lesione cutanea, prevalente nelle donne (oltre i 2/3 dei casi); si estrinseca sulla superficie anteriore delle gambe, caviglie, sul viso, arti superiori e natiche; appare sotto forma di noduli sottocutanei di colorito rosso-violaceo, dolenti e di consistenza duro-elastica che potrebbero ulcerarsi; tende a risolversi entro 10-15 giorni senza cicatrici ma spesso con iperpigmentazione residua. Altre lesioni comprendono: pseudofollicolite, eruzioni papulo-vescicolo-pustolari, eruzioni acneiformi (non associate all'uso di steroidi), lesioni di tipo eritema-multiforme, tromboflebiti, vasculite necrotizzante bollosa, porpora palpabile o lesioni del tipo pioderma gangrenoso
Lesioni oculari	Più frequenti in giovani maschi, generalmente panuveiti bilaterali non granulomatose con atteggiamento recidivante
	Uveiti anteriori (migliore prognosi visiva): irite, iridociclite, uveite con ipopion, sclerite, episclerite, cheratite o congiuntivite (rara)
	Uveiti posteriori (peggiore prognosi visiva): periarterite e periflebite con vasculite retinica occlusiva, retinite, vitreite, emorragia del vitreo, neurite ottica, papilledema e raramente coroidite
	Complicanze secondarie: edema maculare, cataratta, sinechie posteriori persistenti, sinechie anteriori periferiche, degenerazione maculare, glaucoma secondario (potrebbe essere neovascolare), deformazioni e/o atrofia dell'iride, distacco del vitreo, distacco della retina, atrofia retinica o del nervo ottico, occlusione delle vene retiniche, neovascolarizzazione retinica o iridea, emorragia vitreo-retinica; raramente ulcera congiuntivale e paralisi dei muscoli extraoculari
Patergia	Iperreattività non specifica della cute ad un piccolo trauma (es. puntura di un ago); il test prevede la puntura intradermica con un ago 20 gauge in condizioni di sterilità; è considerato positivo in presenza entro 48 ore di una papula sterile

pazienti nel corso della malattia (70-80% dei casi in soggetti maschi) ed è caratterizzato da iridociclite unilaterale (20%) o bilaterale (80%), ipopion o panuveite con comportamento cronico recidivante. L'uveite anteriore con ipopion, in cui l'essudato infiammatorio forma una strato visibile di cellule in camera anteriore è un segno caratteristico del coinvolgimento oculare della MB; tuttavia è os-

servabile solo in un terzo di pazienti (Figura 10.9). In generale le esacerbazioni iniziali tendono ad essere più anteriori ed unilaterali, mentre attacchi successivi coinvolgono la cavità vitreale ed il segmento posteriore dell'occhio e diventano bilaterali. La classificazione dell'uveite come anteriore o posteriore è importante dal punto di vista diagnostico e terapeutico in quanto il coinvolgimento del



re alla completa cecità. Gli attacchi di uveite anteriore, spesso bilaterali e ricorrenti, si manifestano come episodi di dolore perior-

bitario, fotofobia, riduzione lieve o moderata del visus, miosi reattiva e lacrimazione. La vasodilatazione congiuntivale acuta di tipo ciliare che si sviluppa entro alcune ore

o giorni si evidenzia come un disco di iperemia circumcorneale con un alone violaceo (anastomosi vascolari ciliari e sclerocongiuntivali). All'esame con la lampada a fessura vi

Tabella 10.8 – Altre manifestazioni della malattia di Behçet.

Manifestazioni	Caratteristiche
Muscolo/scheletriche	Monoartrite/oligoartrite, più raramente poliartrite sieronegativa, episodica, non deformante della durata di 2-4 settimane; caratterizzata da sinovite aspecifica; favorite le grosse articolazioni (ginocchi, caviglie), meno frequentemente gomiti, polsi, metacarpo-falangee (MCF) ed interfalangee prossimali (IFP); il coinvolgimento della colonna e delle articolazioni sacroiliache (SI) è raro; fibromialgia possibilmente associata con disturbo di ansia e/o depressione e non necessariamente correlata con l'attività di malattia; la presenza di condrite talora definisce la sindrome MAGIC (Mouth and Genital ulcers with Inflamed Cartilage)
Audiovestibolari	Tinnito, vertigini, deficit uditivo neurosensoriale (alte e basse frequenze)
Toraciche	Aneurismi dell'aorta e polmonari, versamento pleurico, tromboembolia polmonare, infarti ed emorragie, ulcerazioni tracheo-bronchiali, polmonite, mediastinite, fistola arterio-bronchiale, linfadenopatia ilare e mediastinica <i>Sintomi:</i> emottisi, tosse, dispnea e dolore pleuritico
Gastroenteriche	Lesioni ulcerative (ileo terminale e cieco), occasionalmente in esofago e stomaco; sebbene le stenosi siano meno frequenti, la flogosi trasmurale, fissurazioni e granulomi sono stati occasionalmente osservati <i>Sintomi:</i> anoressia, disfagia, dispepsia, vomito, dolore addominale, diarrea (spesso mista a sangue); meno frequentemente perforazione e sintomi da malassorbimento N.B. da differenziare con la malattia di Crohn, colite ulcerosa e malattia di Whipple
Vascolari	Tromboflebite superficiale e profonda (15% dei casi) prevalentemente alle estremità inferiori; trombosi dei grandi vasi (cava superiore ed inferiore, vene femorale profonda e succlavie); occasionalmente: aneurismi del circolo polmonare, aorta, carotide, arteria radiale e poplitea; trombosi delle vene sovraepatiche (sindrome di Budd Chiari), mesenteriche, iliache e renali; la trombosi è correlata ad attivazione/disfunzione endoteliale e non a turbe coagulative; l'associazione di aneurismi polmonari con trombosi venosa profonda (sindrome di Hughes-Stovin) non va trattata con anticoagulanti/trombolitici per l'elevato rischio emorragico
Cardiache	Convolgimento in meno del 10% dei pazienti; coronaropatia, infarto del miocardio, endocardite, miocardite, pericardite, valvulopatia (insufficienza aortica/mitralica), trombosi intracardiaca, fibrosi endomiocardica, aritmie
Renali	Microematuria e proteinuria con normale funzionalità renale o glomerulonefrite (mesangiale IgA, a semilune rapidamente progressiva o focale segmentale); trombosi vene renali, amiloidosi, sindrome nefrosica, insufficienza renale
Genitourinarie	Epididimite o orchiepididimite (meno frequente)
Neurologiche	Nel 5-10% dei pazienti, di solito entro i 5 anni dall'esordio e prevalenti nel sesso maschile; più frequente il coinvolgimento vasculitico focale o multifocale dell'encefalo (80%); meno frequentemente trombosi dei seni, meningite asettica, meningocefalite, forme simil sclerosi-multiple, sindrome organica cerebrale, mielite acuta, stroke, pseudotumor cerebri, paralisi dei nervi cranici e neuropatia periferica <i>Sintomi e segni:</i> segni piramidali bilaterali (più frequenti), segni extrapiramidali, emiparesi, atassia cerebellare, alterazioni del comportamento, cefalea, disturbi sfinterici
Psichiatriche	Disordini del carattere, ansietà, depressione, deficit cognitivi, disturbi della memoria, alterazioni della personalità, deficit dell'attenzione, disordini bipolari

è un abbondante numero di cellule flottanti nella camera anteriore dell'occhio (leucociti) che hanno attraversato l'endotelio vascolare danneggiato. A conferma della natura vasculitica e multisistemica altre manifestazioni possono svilupparsi durante il decorso della malattia con incidenza variabile (Tabella 10.8). Come tutte le patologie infiammatorie croniche in aggiunta alle manifestazioni d'organo anche i pazienti affetti da MB possono sviluppare sintomi costituzionali come astenia generalizzata, anoressia con o senza febbre e perdita di peso.

Eziologia e patogenesi

La MB è stata associata con polimorfismi del gene *HLA-B*, in particolare *HLA-B*51*. Ciò è stato confermato in tutti i gruppi etnici sebbene sia più forte in pazienti turchi e giapponesi rispetto ai caucasici. Poiché *HLA-B*51* ha almeno 34 varianti alleliche, l'associazione è stata quindi riferita alle più comuni varianti: *HLA-B*5101* e *HLA-B*5108*. In aggiunta *HLA-B*57* è stato di recente associato alla MB in soggetti caucasici. Non è ancora certo se tali associazioni siano primarie o il frutto di un linkage disequilibrium con altri polimorfismi: *MICA*009* o *TNF-1031C*, entrambi presenti nell'aplotipo *HLA-B*5101*. In aggiunta queste associazioni non sono invariabili: il rischio relativo di malattia associata con *HLA-B*51* varia in differenti gruppi etnici. Polimorfismi in altri geni potenzialmente implicati si trovano al di fuori del locus *HLA*: fattore V di Leyden, ossido nitrico sintetasi (*NOS*) ed *ICAM-1*. Due recenti studi genetici hanno riportato l'associazione con polimorfismi con i geni codificanti per *IL-10* e *IL-23R/IL12RB2*. Sebbene sia evidente un ruolo significativo di fattori genetici, diversi fattori ambientali potrebbero avere un ruolo in tal senso. I turchi emigrati in Germania presentano un rischio inferiore di contrarre la malattia rispetto a quelli viventi in Turchia, sebbene il loro rischio sia superiore a quello della popolazione tedesca,

analogamente a quanto accade ai giapponesi emigrati alle Hawaii e negli USA. Il più probabile elemento ambientale è rappresentato da agenti infettivi. Alcuni di questi hanno mostrato qualche associazione: virus erpetici (*HSV-1*, *HSV-6*), virus epatitici (A, B, C ed E), parvovirus B19, micobatteri, *helicobacter pylori* e vari antigeni streptococcici. Più recentemente la presenza di anticorpi anti-saccharomyces cerevisiae è stata correlata alla presenza di malattia, ma la rilevanza di ciò è tutta da dimostrare. In alternativa la MB potrebbe essere considerata principalmente una malattia autoimmune; ciò comunque non esclude un agente infettivo scatenante che potrebbe operare tramite meccanismi di somiglianza antigenica (molecular mimicry) e/o l'attivazione del sistema immune innato ed implica un fenomeno di cronicizzazione legato ad una abnorme risposta immunitaria che si automantiene anche in assenza di una infezione in atto. Antigeni potenzialmente implicati sono l'antigene retinico S, proteine HSP (Heat Shock proteins), tropomiosina, recettori delle cellule NK, molecole costimolatorie, lipoproteine ossidate (OxLDL) e la α -enolasi riconosciuta da alcuni anticorpi anti-endotelio (AECA); il loro preciso ruolo patogenetico rimane comunque ancora da chiarire. Nella MB è possibile ipotizzare che un determinato antigene (endogeno o esogeno), in soggetti geneticamente predisposti, una volta captato possa innescare una risposta immune tramite sistemi recettoriali della famiglia TLR (Toll Like Receptors) e processato e presentato dalle cellule presentanti l'antigene (APC) ai linfociti T CD4⁺ in grado di attivare le cellule Th0 e di indirizzare la differenziazione verso il profilo funzionale Th1 e Th17. In tale contesto citochine chiave sembrano la IL-21, IL-23 ed IL-12. La consensuale riduzione dei Treg e dei livelli di IL-10 potrebbero contribuire al mantenimento dello stato di attività immunologica. Diversi studi inoltre documentano un ruolo significativo delle cellule T $\gamma\delta$, capaci di produrre grandi quantità di IFN γ e TNF α e di

riconoscere gli antigeni MICA tramite il recettore NKG2D. La figura 1 illustra i meccanismi patogenetici potenzialmente implicati.

27 paesi in differenti parti del mondo e con oltre 3000 pazienti.

Diagnosi

Non esistono test specifici per la MB e la diagnosi si basa su elementi esclusivamente clinici. Sono stati formulati finora diversi set di criteri classificativi. Nel 1990 sono stati proposti dei criteri di classificazione dal Gruppo Internazionale per lo studio della MB (Tabella 10.9). Tra il 2006 ed il 2009 è stato presentato un nuovo set di criteri con l'aggiunta di un criterio vascolare e con maggior rilevanza data all'afiosi genitale ed alle lesioni oculari (Tabella 10.10). Questi criteri sono stati creati con la partecipazione di

Cenni di terapia

Obiettivo primario della terapia oltre al controllo della sintomatologia è quello di prevenire il danno d'organo e si basa fondamentalmente sull'impiego di agenti ad attività antinfiammatoria e/o immunosoppressoria. Spesso i farmaci sono utilizzati in combinazione per aumentarne l'efficacia e ridurne gli effetti collaterali. Le afte orali e genitali rispondono spesso all'applicazione topica dei glucocorticoidi ed alla somministrazione di colchicina. Il sucralfato per via topica potrebbe essere una valida alternativa. L'uso dei glucocorticoidi per via sistemica è

Tabella 10.9 – Criteri per la diagnosi della MB proposti dal gruppo internazionale (ISG).

Afte orali ricorrenti	Ulcerazioni minori, maggiori o erpetiformi osservate da un medico o dal paziente che sono recidivate almeno 3 volte in un anno
+ 2 dei seguenti	
Afte genitali	Ulcerazioni aftose o esiti cicatriziali di esse osservate dal medico o dal paziente
Lesioni oculari	Uveite anteriore, posteriore o cellule nel corpo vitreo osservate con la lampada a fessura o vasculite retinica osservata da un oculista
Lesioni cutanee	Eritema nodoso osservato dal medico o dal paziente, pseudofollicolite o lesioni papulo-pustolose; o noduli acneiformi osservati da un medico in pazienti post-adolescenti non trattati con glucocorticoidi
Pathergy test positivo	Letto da un medico a 24-48 ore
Questi elementi sono applicabili in assenza di altre evidenze diagnostiche; sensibilità: 82.4%; specificità: 96%; accuratezza diagnostica: 86.7%	

Tabella 10.10 – Nuovi criteri internazionali per la classificazione della Malattia di Behçet (ICBD).

Criterio	Punteggio
Aftosi orale	1
Lesioni cutanee (pseudofollicolite, eritema nodoso)	1
Lesioni vascolari (tromboflebiti, trombosi arteriose, venose, aneurismi)	1
Pathergy test positivo	1
Aftosi genitale	2
Lesioni oculari (uveite anteriore, uveite posteriore, vasculite retinica)	2
Malattia di Behçet classificabile con un punteggio ≥ 3 ; sensibilità: 96.1%; specificità: 88.7%; accuratezza diagnostica: 93.8%	

Tabella 10.11 – Raccomandazioni dell'EULAR^a per la gestione dei pazienti con MB.

Tutti i pazienti con uveite posteriore dovrebbero essere inizialmente trattati con glucocorticoidi ed azatioprina
I pazienti con malattia oculare severa (riduzione > 2 del visus su una scala 10/10) e/o patologia retinica (vasculite retinica e/o coinvolgimento maculare) possono essere trattati con ciclosporina o anti-TNF α in combinazione con azatioprina e glucocorticoidi; in alternativa IFN α con o senza glucocorticoidi
Non vi sono linee guida certe sulla gestione del coinvolgimento dei grandi vasi; in caso di trombosi venosa profonda (TVP) sono indicati farmaci immunosoppressori (azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamide); in caso di aneurismi polmonari o periferici ciclofosfamide e glucocorticoidi
Non vi sono studi controllati o evidenza di beneficio con anticoagulanti, antiaggreganti o fibrinolitici nella TVP e nelle lesioni arteriose associate alla MB
Non vi sono linee guida certe sulla gestione del coinvolgimento gastrointestinale associato alla MB; agenti come sulfasalazina, glucocorticoidi, azatioprina, anti-TNF α dovrebbero essere utilizzati prima di un approccio chirurgico
In molti pazienti con MB l'artrite può essere gestita con l'uso della colchicina
Non vi sono linee guida certe sulla gestione del coinvolgimento del SNC; in caso di coinvolgimento parenchimale possono essere utilizzati glucocorticoidi, azatioprina, methotrexate, ciclofosfamide ed anti-TNF α ; in caso di trombosi dei seni, glucocorticoidi
La ciclosporina dovrebbe essere evitata in pazienti con coinvolgimento del SNC, tranne in caso di coinvolgimento oculare severo
Il coinvolgimento muco-cutaneo dovrebbe essere trattato in relazione alla manifestazione dominante: Afte orali o genitali isolate dovrebbero essere trattate con terapie locali (es. glucocorticoidi per uso topico) L'acne dovrebbe essere trattata con trattamenti topici In caso di eritema nodoso dovrebbe essere scelta la colchicina Ulcere agli arti inferiori potrebbero avere differenti cause ed il trattamento va personalizzato; casi resistenti potrebbero richiedere azatioprina, IFN α o anti-TNF α
EULAR: European League Against Rheumatism

In breve

- La diagnosi di malattia di Behçet è esclusivamente clinica e non fa riferimento a dati di laboratorio; utile in tal senso l'uso dei criteri classificativi proposti dal gruppo internazionale e successivamente modificati (tabelle 3 e 4).
- Le afte orali ricorrenti rappresentano la condizione sine qua non della MB; le ulcerazioni genitali si estrinsecano nel 72-94% dei pazienti.
- Seppur associata con particolari antigeni di istocompatibilità di classe I (B51 e B57) la ricerca non è necessaria ai fini diagnostici.
- Il segno classico di uveite anteriore bilaterale con ipopion si evidenzia solo in un terzo dei casi di coinvolgimento oculare; particolare attenzione va posta al coinvolgimento oculare posteriore in quanto se non riconosciuto e tempestivamente trattato presenta un elevato rischio di cecità; in tali forme, soprattutto se refrattarie

al trattamento tradizionale, potrebbe essere utile l'uso di farmaci anti-TNF α o come evidenziato recentemente anti-CD20 (Rituximab).

- Il valore diagnostico del test della patergia dipende dal gruppo etnico; si evidenzia in oltre il 60% delle popolazioni mediorientali ma solo nel 5% dei caucasici.
- Il coinvolgimento del SNC, seppur meno frequente (5-10% dei casi), è spesso gravato da elevata morbidità/mortalità e necessita sempre dell'uso di immunosoppressori in associazione alla terapia steroidea; l'uso della ciclosporina in tali forme potrebbe essere controindicata; l'uso degli anti-TNF α può offrire un ulteriore vantaggio in queste forme.
- L'uso dei farmaci anti-TNF α ha mostrato una significativa utilità nel trattamento di forme refrattarie alla terapia tradizionale ed a severo impegno d'organo.

riservata alle esacerbazioni acute, incluse le manifestazioni oculari e neurologiche. Spesso vengono utilizzati in associazione con farmaci immunosoppressori come gli inibitori della calcineurina (ciclosporina, tacrolimus) e l'azatioprina. L'INF α mostra qualche efficacia nelle manifestazioni mucocutanee ed oculari, sebbene gli effetti collaterali e l'imprevedibile efficacia a lungo termine ne limitino l'utilizzo. L'uso della ciclofosfamide è spesso riservato alle forme refrattarie di vasculite (es. retinica, cerebrale ecc.). L'uso di agenti anti-TNF α è stato descritto per la prima volta nel 2001. Seppur le indicazioni iniziali fossero forme severe e refrattarie di uveite, vasculite (retinica, cerebrale) e forme gastrointestinali, tutte le manifestazioni di malattia hanno beneficiato di tale trattamento. Recentemente forme refrattarie di uveite posteriore e/o vasculite retinica hanno risposto efficacemente alla terapia con il Rituximab (anticorpo monoclonale chimerico anti-CD20). La **tabella 10.11** mostra le raccomandazioni proposte dall'EULAR per la gestione del paziente affetto da MB.

Lettere consigliate

- Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1284-91.
- Triolo G, Accardo-Palumbo A, Dieli F, Ciccio F, Ferrante A, Giardina E, Sano CD, Licata G. Vgamma9/Vdelta2 T lymphocytes in Italian patients with Behçet's disease: evidence for expansion, and tumor necrosis factor receptor II and interleukin-12 receptor beta 1 expression in active disease. *Arthritis Res Ther* 2003; 55: R262-8.
- Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Behçet's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 38-42.
- Pipitone N, Boiardi I, Olivieri I, Cantini F, Salvi F, Malatesta R, La Corte R, Triolo G, Ferrante A, Filippini D, Paolazzi G, Sarzi-Puttini P, Restuccia G, Salvarani C. Clinical manifestations of Behçet's disease in 137 Italian patients: results of a multicenter study. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: S46-51.
- Pipitone N, Olivieri I, Cantini F, Triolo G, Salvarani C. New approaches in the treatment of Adamantides-Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 3-9.
- Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamber-

lain AM, Gul A, Houman MH, Kötter I, Olivieri I, Salvarani C, Sfikakis PP, Siva A, Stanford MR, Stübiger N, Yurdakul S, Yazici H; EULAR Expert Committee. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1656-62.

International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease, "Evaluation of the International Criteria for Behçet's disease (ICBD)," *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2006; 24, supplement 42: S13.

Test di autovalutazione

- Quale di questi antigeni di istocompatibilità risulta associato alla MB?
 - B27
 - DQ2
 - B51
 - DR3
- Quale di queste manifestazioni risulta più frequente nella MB?
 - afte genitali
 - afte orali
 - uveite con ipopion
 - vasculite retinica
- Quale di queste manifestazioni oculari risulta associata ad una prognosi peggiore?
 - uveite posteriore
 - uveite anteriore con ipopion
 - iridociclite
 - congiuntivite
- La risposta immune nella MB presenta una polarizzazione:
 - Th2
 - Th3
 - Th0
 - Th1
- Quale clone cellulare tra questi risulta particolarmente implicato nella patogenesi della MB?
 - TCD4+CD25+
 - TCD8+
 - BCD5+
 - Ty δ

6. Quali di queste cellule sono implicate direttamente nel danno vascolare della MB?
- a. fibroblasti
 - b. sinoviociti
 - c. neutrofili
 - d. linfociti B
7. Quale di questi farmaci può essere utilizzato nel trattamento della MB?
- a. azatioprina
 - b. ciclosporina
 - c. anti-TNF α
 - d. tutti quanti
8. In quale di queste circostanze vi parrebbe indicato l'uso di farmaci anti-TNF α ?
- a. afte orali
 - b. follicolite
 - c. eritema nodoso
 - d. vasculite cerebrale

PARTE

VI

Marco Matucci Cerinic

11

Artropatie da deposizione di cristalli

11.1 Generalità

Leonardo Punzi

I microcristalli rappresentano gli agenti patogeni più frequentemente causa di artrite. I più importanti in questo ruolo sono quelli di urato monosodico (UMS), di pirofosfato di calcio diidrato (CPP: Calcium Pyrophosphate) e di fosfato basico di calcio (BCP: Basic Calcium Phosphate), responsabili rispettivamente della gotta, della malattia da deposito di cristalli di CPP (detta CPPD: Calcium Pyrophosphate Deposition disease) di cui fanno parte la condrocalcinosi e la pseudogotta, e di numerosi reumatismi intra ed extra-articolari. I cristalli sono definibili come strutture omogenee solide, costituite da atomi, molecole e/o ioni aventi una disposizione geometricamente regolare, che si ripete indefinitamente nelle tre dimensioni spaziali, detta reticolo cristallino. Una caratteristica distintiva dei cristalli, l'anisotropia, ovvero il presentare proprietà fisiche e chimiche dipendenti dal loro orientamento nello spazio, ne permette la loro identificazione al microscopio. I cristalli, nel processo di formazione, prima di cambiare stato, devono passare attraverso una certa concentrazione critica di soluto, maggiore di quella teorica di solubilità. La differenza tra il valore reale di inizio cristallizzazione e il valore teorico di solubilità è detta sovrassaturazione, fattore fondamentale nella dinamica di crescita del cristallo.

Il nostro organismo è programmato per formare e mantenere la cristallizzazione in alcune sedi predeterminate, quali osso, denti e piatto cartilagineo, ma prevenirla od impedirla in altri tessuti. I cristalli si formano in zone diverse da quelle programmate fisiologicamente, dette "ectopiche", se vi è un aumento della concentrazione di soluti e/o una perdita dei normali meccanismi tissutali di inibizione. Le calcificazioni ectopiche sono composte da cristalli di calcio, soprattutto idrossiapatite o in generale BCP. In alcuni tessuti le ritroviamo solo dopo eventi patologici che hanno portato ad un'alterazione strutturale del tessuto, quali traumi o malattie. Esempi di questo tipo sono le note calcificazioni periarticolari delle lesioni della cuffia dei rotatori e delle borsiti, ma anche, a livello extra-articolare, il tubercoloma polmonare ed il fibroma uterino, che rappresentano spie per individuare a distanza di tempo gli eventi patologici causali.

A livello articolare e periarticolare, rispetto ad altri tessuti, vi è una maggior tendenza alla formazione e successivo deposito di alcune formazioni cristalline patologiche. Ciò probabilmente riflette una relativa mancanza di inibitori. Così l'iperuricemia, diffusa in tutto l'organismo, ha maggiore propensione a precipitare e depositarsi nelle articolazioni rispetto ad altri tessuti, come peraltro succe-

de per l'ipercalcemia e per l'iperfosfatemia dei dializzati. Possono poi accentuare questa tendenza altri importanti fattori, tra cui alcuni generali, quali l'età, ed alcuni locali quali i traumi, la temperatura ed il pH (Tabella 11.1). Un'alta concentrazione di questi soluti in un'area limitata, come succede ad es. nel liquido sinoviale o nella membrana sinoviale o nella cartilagine, può formare rapidamente un cristallo in condizioni ottimali di temperatura e di pH. Successivamente il cristallo può accrescersi, con un processo di sovrapposizione successiva a buccia di cipolla, detto nucleazione, se la concentrazione del soluto permane in condizioni di eccesso (sovrassaturazione). L'assieme di queste formazioni più tardivamente determina un deposito. Questo può essere clinicamente silente e compatto oppure può disfarsi, o per traumi o per modificazioni acute della concentrazione del soluto e/o del pH e/o della temperatura, facendo liberare nel mezzo i cristalli. Per cui, un'artrite acuta può essere provocata da cri-

stalli neoformati oppure, più frequentemente, provenienti da depositi preesistenti, sulla membrana sinoviale o sulla cartilagine, di solito riscontrabili rispettivamente nel caso di UMS o di CPP.

Molto rappresentativa di questi eventi è la gotta. Per motivi non ancora completamente chiariti, una percentuale di soggetti affetti da iperuricemia persistente sviluppa dopo un certo tempo, generalmente anni, dei depositi tissutali di UMS, chiamati tofi. Molti fattori possono influenzare la nucleazione dei cristalli di UMS, fra cui la temperatura, il pH, il contenuto di glicosaminoglicani, il turnover del tessuto connettivo e la presenza di altri soluti (Tabella 11.1). Tuttavia questi fattori da soli non sono completamente convincenti, per cui sono state suggerite altre ipotesi, fra cui l'alterazione della solubilità dei cristalli di UMS da parte delle proteine che si legano e, addirittura, la possibilità che i cristalli possano agire da antigeni provocando la produzione di anticorpi che possano fungere

Tabella 11.1 – Principali fattori coinvolti nella formazione dei microcristalli nelle artropatie.

Fattori	Gotta	CPPD	Malattia da BCP
Aumento della concentrazione dei soluti			
Sangue			
Urato di sodio	+++	---	---
Pirofosfato inorganico	---	++	++
Calcio	---	++	±
Tessuti			
Urato di sodio	+++	---	---
Pirofosfato inorganico	---	++	++
Calcio	---	++	++
Ridotta capacità dei tessuti di inibire la cristallizzazione			
Generali			
Età	++	+++	++
Predisposizione familiare	++	++	++
Alterazioni metaboliche	++	++	++
Locali (tessuti)			
Alterazioni glicosaminogl., proteoglicani, collagene	++	++	++
Traumi e microtraumi	++	++	++
Ischemia	++	++	++
Variazioni pH e temperatura	++	++	++

Tratto da: Osuni PA, Punzi L: Artriti da microcristalli. In Todesco S, Gambari PF, Punzi L. Malattie reumatiche. Milano, Mc Graw and Hill, 4a ed. 2007, pp 327-49.

da matrice di nucleizzazione per la cristallizzazione di UMS.

Per quanto riguarda i cristalli di calcio, un ruolo importante nella loro formazione spetta ad alcune vescicole di matrice cartilaginea dette anche articular chondrocyte vescicle (ACV), che si formano a partire dalla membrana plasmatica delle cellule competenti per la mineralizzazione nella matrice extracellulare. Queste vescicole sono ricche in fosfatasi alcalina (FA), pirofosfatasi ed altri enzimi che regolano i livelli di fosfato e pirofosfato (PP). Nelle ACV penetrano ioni di calcio attraverso una modulazione regolata da numerose sostanze proteiche. Tuttavia, perché la crescita possa propagarsi dalle vescicole è necessaria la presenza di una matrice "calcificabile" riconoscibile per la presenza di vari tipi di collagene, soprattutto di tipo I, ma anche X e II, e di piccole proteine fra cui l'osteocalcina. Fra i fattori inibitori, che prevengono o rallentano, la mineralizzazione ectopica vi è soprattutto l'osteopontina, una fosfoproteina espressa nei piatti cartilaginei e nell'osso, ma anche lo zinco ed il PP inorganico (PPi). Le concentrazioni extracellulari di PPi nella cartilagine e nell'osso sono critiche per la mineralizzazione e sono soprattutto controllate dalla FA non tessuto-specifica.

Il PPi è ampiamente diffuso nel nostro organismo, essendo prodotto da numerose reazioni biosintetiche intracellulari. Nonostante il loro alto turnover, le concentrazioni intra ed extracellulari sono mantenute da un generalmente basso livello di pirofosfatasi ubiquitarie che metabolizzano il PPi (complessato con il magnesio) in ortofosfato. Numerosi ruoli sono attribuiti al PPi, inclusa la partecipazione al traffico intracellulare del calcio, alla mediazione del trasporto del ferro e dei nucleotidi ed alla modulazione dei sistemi enzimatici. Si ritiene che nelle ACV, il PPi è necessario per la iniziale nucleazione dell'apatite e per la sua crescita. Paradossalmente, alti livelli di PPi agiscono come inibitori, venendo adsorbiti rapidamente sulla superficie dell'apatite dove esercitano il ruolo

di agenti tossici per il cristallo. La FA è la principale pirofosfatasi nel sito extracellulare della mineralizzazione. I suoi effetti sui livelli di PPi potrebbero quindi teoricamente controllare la formazione e la crescita dell'apatite o di altri cristalli calcici appartenenti al gruppo del BCP.

Il PPi è altamente coinvolto anche nella formazione dei cristalli di CPP, coadiuvato da altre sostanze, fra cui il transforming growth factor-beta (TGFβ), che è ritenuto il più potente stimolatore dell'elaborazione del PPi condrocitario. Tuttavia, alle condizioni che portano alla formazione ed al deposito di cristalli di CPP contribuiscono, oltre al calcio ed al PPi, anche altri fattori che possono inibire la nucleazione e la crescita dei cristalli, quali il magnesio, l'ortofosfato ed i proteoglicani; o favorirla, quali il ferro e forse alcuni tipi di collagene. Attraverso questi meccanismi, si comprende la varietà di affezioni metaboliche associate alla malattia da CPPD, che possono determinare: a) una ridotta degradazione del PPi da parte della fosfatasi alcalina da bassi livelli dello stesso enzima (ipofosfatasi) o da presenza di ioni inibitori quali il calcio (iperparatiroidismo), il ferro (emocromatosi) e lo zinco (morbo di Wilson), o da alterato accoppiamento del magnesio (ipomagnesemia nella malattia di Gitelman); b) aumentata nucleazione dei cristalli di CPP da aumento di ferro (emocromatosi) o rame (morbo di Wilson); c) aumentata concentrazione di calcio (iperparatiroidismo); d) aumentata produzione di PPi attraverso la stimolazione dell'adenilato ciclasi attraverso il PTH (iperparatiroidismo).

Lecture consigliate

- Ostuni PA, Punzi L. Artriti da microcristalli. In: Todesco S, Gambari PF, Punzi L. Malattie reumatiche. Milano, Mc Graw and Hill, 4a ed. 2007, pp 327-49.
- Scanu A, Oliviero F, Ramonda R, Frallonardo P, Dayer JM, Punzi L. Cytokine levels in human synovial fluid during the different stages of acute gout:

role of transforming growth factor $\beta 1$ in the resolution phase. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:621-4.

Punzi L, So A. Serum acid and gout. From the past to molecular biology. *Curr Med Res Opin* 2013;29 suppl 3:3-8.

Zhang W, Doherty M, Bardin T, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, Leeb BF, Perez-Ruiz F, Pimentao J, Punzi L, Richette P, Sivera F, Uhlig T, Watt I, Pascual E. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:563-70.

In breve

- La formazione dei cristalli nelle articolazioni è un evento che avviene in condizioni patologiche, per effetto di un eccesso di soluti, ma anche per un'incapacità di alcuni inibitori naturali presenti abitualmente in questi tessuti.
- I cristalli responsabili delle artriti acute possono essere o neoformati o provenire da depositi preformati, generalmente situati sulla membrana sinoviale o nella cartilagine.
- Ci vuole molto tempo, generalmente anni, per formare un deposito di microcristalli.

Test di autovalutazione

1. Responsabili della gotta sono i cristalli di:
 - a. acido urico
 - b. urato monosodico
 - c. urato monopotassico
2. I tofi sono ammassi di:
 - a. cristalli di calcio e di urato
 - b. cristalli di calcio
 - c. cristalli di urato
3. Quale fra queste sostanze non influenza la formazione dei cristalli di pirofosfato di calcio diidrato:
 - a. magnesio
 - b. calcio
 - c. sodio
4. L'eccesso di pirofosfato inorganico agisce sulla formazione di cristalli di apatite:
 - a. inibendola
 - b. favorendola
 - c. in modo indifferente

Defin

La sordità in una persona che non può essere udita ad una certa frequenza di tacchi cristallini periartrici.

Epid

Le malattie reumatiche dei 30 anni di età, più frequenti nell'età più avanzata, nella quale dopo la fase di remissione, nelle donne, è aumentata la prevalenza di stato di popolazione patologica in parte.

Tabella

Conten

150-100
50-150
15-50
< 15 m

11.2 La Gotta

Francesco Paolo Cantatore, Ada Corrado

Definizione

La gotta è una malattia causata da un disordine del metabolismo purinico che esita in una condizione di iperuricemia, che può essere del tutto asintomatica o dare origine ad una sindrome clinica caratterizzata da attacchi ricorrenti di artrite acuta e depositi di cristalli di urato di sodio a livello articolare, periarticolare e viscerale.

Epidemiologia

Le manifestazioni cliniche della gotta primitiva o idiopatica non compaiono prima dei 30 anni, così come la condizione di iperuricemia compare solitamente con l'inizio dell'età adulta. L'iperuricemia e la gotta sono più frequenti nell'uomo rispetto alla donna nella quale di regola la malattia compare solo dopo la menopausa, mentre non vi sono differenze di incidenza e di frequenza della gotta nelle diverse razze. La prevalenza della gotta è aumentata nel corso degli ultimi anni; ciò è stato attribuito all'aumento dell'età della popolazione e al concomitante aumento di patologie che possono predisporre alla gotta, in particolare la nefropatia cronica.

Metabolismo dell'acido urico

L'acido urico è un acido debole presente nel plasma e nei tessuti in forma ionizzata, capace di formare sali con vari cationi, anche se in una grande percentuale (98%) si lega al sodio per formare urato monosodico (UMS). Esso deriva in piccola parte dal catabolismo degli acidi nucleici alimentari (Tabella 11.2) e cellulari, ma soprattutto dalla trasformazione diretta di una parte dei nucleotidi derivanti dalla purinosintesi de novo. I nucleotidi purinici sono l'acido adenilico (AMP), l'acido guanilico (GMP), l'acido xantilico (XMP) e l'acido inosinico (IMP) e si formano a partire da una molecola di ribosio, una molecola di fosfato e da una base purinica libera, rispettivamente adenina, guanina, xantina ed ipoxantina. La tappa iniziale della sintesi de novo delle basi puriniche è la sintesi di fosforibosilpirofosfato (PRPP) che avviene per fosforilazione del riboso-5-fosfato con un gruppo fosforico dell'ATP, catalizzata dall'enzima fosforibosilpirofosfato-sintetasi. La tappa successiva, irreversibile, è rappresentata dalla sintesi di fosforibosilamina a partire da PRPP e glutamina, catalizzata da una

Tabella 11.2 – Contenuto in purine di diversi alimenti per 100 g di peso.

Contenuto in purine	Alimenti
150-1000 mg (altissimo)	Animelle, molluschi, acciughe, fegato, rene, estratti di carne, lievito
50-150 mg (alto)	Montone, vitello, tacchino, oca, merluzzo, sgombrò, salmone, trota
15-50 mg (basso)	Bue, coniglio, pollo, maiale, crostacei, fagioli, piselli, lenticchie, spinaci, asparagi
< 15 mg (bassissimo)	Bevande, cereali, latte, burro, formaggi, uova, verdure

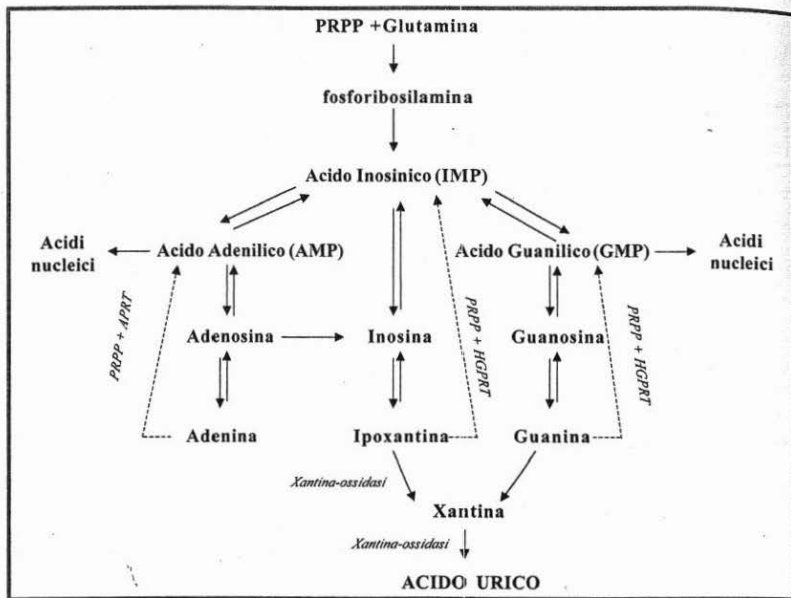


Figura 11.1 – Schema semplificato della purinosintesi de novo e della via di recupero delle basi puriniche. PRPP: fosforibosil-pirofosfato; HGPRT: ipoxantina-guanina-fosforibosil transferasi; APRT: adenina- fosforibosiltransferasi.

aminotrasferasi specifica, la cui attività è regolata dal livello intracellulare di nucleotidi purinici con un meccanismo dei feed-back negativo. La fosforibosilamina è il substrato necessario alla sintesi dell'anello purinico dell'inosina, che avviene in 11 tappe complesse con l'utilizzo di diverse molecole, tra cui glicina, glutammina, acido aspartico e CO_2 . Dall'unione dell'inosina con un gruppo fosforico del PRPP deriva l'acido inosinico, il quale è trasformato rapidamente in acido adenilico e acido guanilico, nucleotidi dell'RNA e del DNA, ed in acido xantilico. Il PRPP è utilizzato non solo nella tappa fondamentale della purinosintesi de novo, ma anche nella sintesi dei nucleotidi purinici a partire dalle purine libere (Figura 11.1). Quando i nucleotidi sono formati in eccesso vengono catabolizzati direttamente,

senza entrare a far parte degli acidi nucleici, mediante la via enzimatica di "recupero" delle basi puriniche, per cui dall'acido adenilico viene "recuperata" l'adenina che in parte è eliminata con le urine ed in parte viene riutilizzata nuovamente per la sintesi di acido adenilico mediante l'unione con un gruppo fosforico del PRPP catalizzata dall'enzima adenina-fosforibosiltransferasi. Dall'acido inosinico, xantilico e guanilico vengono "recuperate" rispettivamente l'ipoxantina, la xantina e la guanina, quest'ultima trasformata in xantina da una deaminasi; l'ipoxantina e la xantina recuperate vengono in parte riutilizzate per la sintesi dei corrispondenti nucleotidi purinici mediante l'unione al gruppo fosforico del PRPP, catalizzata dall'enzima ipoxantina-guanina-fosforibosiltransferasi (HGPRT),

ed in parte vengono metabolizzate mediante un processo ossidativo ad opera di un enzima, la xantina-ossidasi che trasforma l'ipoxantina in xantina e la xantina in acido urico. L'acido urico viene degradato in allantoina da un enzima, l'uricasi, presente in molti animali ma assente nell'uomo e nelle scimmie superiori; nell'uomo l'acido urico viene eliminato essenzialmente mediante escrezione renale, anche se in piccola parte viene distrutto da un meccanismo di uricolisi non catalizzata dall'uricasi che ha luogo nell'intestino, dove viene escreto con le secrezioni intestinali. L'urato di sodio, in circolo, viene filtrato pressoché completamente a livello glomerulare, ma viene riassorbito a livello tubulare per il 90% circa. In realtà la clearance dell'urato è superiore alla filtrazione glomerulare e ciò indica l'esistenza anche di un meccanismo di secrezione tubulare. L'iperuricemia è di solito asintomatica; solo nel 20-30% dei casi è all'origine delle manifestazioni gottose, tanto più frequentemente quanto più essa è elevata.

Cause di iperuricemia

I valori normali dell'uricemia sono compresi tra 4,5 e 7 mg/dl nell'uomo e 3 e 6 mg/dl nella donna. I normali valori dell'uricuria tra 300 e 600 mg/24h. L'iperuricemia è conseguente ad una iperproduzione di acido urico, oppure alla iposecrezione renale di acido urico, o ad entrambe i meccanismi. Nel 20% dei pazienti affetti da gotta comune si riscontra un aumento dell'uricuria; in tali soggetti, detti iperescretori, l'iperuricemia è la conseguenza di una aumentata produzione di acido urico. Nel 70-80% dei casi di gotta comune l'uricuria è invece normale o ridotta; ciò significa che l'iperuricemia è almeno in parte dovuta ad una ridotta clearance renale dell'acido urico, condizione che si può verificare anche in presenza di una funzionalità renale normale.

Fattori ambientali

Il regime alimentare interviene sicuramente nella patogenesi dell'iperuricemia, sebbene in maniera limitata. La restrizione alimentare lipidica e glucidica provoca una riduzione media dell'acido urico di 10 mg/l, che è sufficiente a correggere l'iperuricemia se i valori basali non sono particolarmente elevati (80 mg/l), ma che non è di solito in grado di riportarla nell'ambito della normalità nella maggior parte dei soggetti gottosi. Al contrario, una dieta iperproteica, ricca di purine, può essere sufficiente ad aumentare i livelli di acido urico a valori patologici nei soggetti con valori di uricemia compresi tra 60 e 70 mg/l. Molti studi hanno dimostrato l'effetto iperuricizzante, dose dipendente, delle bevande alcoliche. L'etilismo acuto può portare a livelli di uricemia superiori a 10 mg/dl, che persistono anche per più giorni, mediante diversi meccanismi, tra cui la ridotta eliminazione renale. La birra è associata ad un maggiore rischio di iperuricemia rispetto a vino e superalcolici, probabilmente a causa del suo elevato contenuto del nucleotide guanosina che viene assorbito rapidamente e che può essere sufficiente ad aumentare l'effetto di per sé iperuricizzante dell'alcool. Anche l'obesità è associata all'aumento dell'uricemia e del rischio di gotta; l'aumento della massa adiposa può incrementare l'uricemia sia mediante l'aumento della produzione che mediante la ridotta escrezione renale di acido urico. L'ipertensione arteriosa sistemica è considerata un fattore di rischio per la gotta, così come l'utilizzo dei diuretici; va tuttavia considerato che i diuretici sono largamente utilizzati dai soggetti ipertesi e che l'ipertensione è spesso associata ad altri fattori di rischio per la gotta, come l'obesità, fattori dietetici e nutrizionali, assunzione di alcool, insufficienza renale cronica.

Fattori genetici

L'importanza dei fattori genetici nella patogenesi della gotta è supportata dall'osser-

vazione che il 30% dei gottosi ha almeno un altro familiare affetto da gotta comune e che la condizione di iperuricemia, seppure asintomatica, è molto più frequente nei parenti di soggetti gottosi che nella popolazione generale. Sono stati identificati diversi geni che sono importanti nel determinare la condizione di iperuricemia. Molti di tali geni sono implicati nei processi di escrezione o riassorbimento dell'acido urico a livello tubulare renale; tra questi il più importante è il gene che codifica per una molecola trasportatrice di acido urico e di glucosio a livello renale ed epatico, la GLUT 9. Tuttavia sono stati identificati altri geni legati ad una condizione di iperuricemia che non sono coinvolti nelle funzioni di trasporto dell'acido urico, ma nel controllo di altre funzioni metaboliche, tra cui il metabolismo del glucosio e del tessuto adiposo e ciò indica che i meccanismi genetici coinvolti nel determinare una condizione di iperuricemia possono agire a differenti livelli. Inoltre, da studi effettuati su gemelli omozigoti è emerso che mentre l'iperuricemia è una condizione in gran parte determinata geneticamente, lo sviluppo della gotta è prevalentemente dipendente da fattori ambientali. Nonostante l'identificazione di diversi geni che possono essere coinvolti nella patogenesi dell'iperuricemia, le basi genetiche della gotta primitiva non sono state ancora completamente definite, ad eccezione di alcuni difetti enzimatici rari responsabili di gotta grave nell'adulto giovane, tra cui il più importante è il deficit dell'enzima HGPRT, causa della malattia di Lesch-Nyan, a trasmissione autosomica recessiva legata al cromosoma X. Il deficit enzimatico totale dà origine ad un corteo sintomatologico di tipo prevalentemente neurologico, che si manifesta già nei primi mesi di vita, con sindrome piramidale ed extrapiramidale, ipertonia, movimenti coreoatetosi, ritardo mentale; l'aspetto più caratteristico è rappresentato da episodi gravi di automutilazione. L'uricemia è molto elevata, potendo raggiungere anche i 15 mg/dl, e molto elevati sono anche i valori dell'uricuria, con conseguenti crisi frequenti di

gotta acuta e formazione di tofi, ed episodi di litiasi renale che se non trattata, può evolvere in insufficienza renale cronica. Esistono delle condizioni di deficit parziale di HGPRT, con manifestazioni cliniche di severità variabile a seconda dell'entità dell'attività enzimatica residua. I soggetti con attività enzimatica residua variabile dal 2 all'8% presentano una iperproduzione di acido urico, anomalie neurologiche quali ipertonia, sindrome piramidale ed extrapiramidale di gravità variabile, senza episodi di automutilazione. Nei soggetti con attività enzimatica residua superiore all'8% mancano le manifestazioni neurologiche, ma è presente una iperuricemia che è causa di gotta severa, litiasi renale ed insufficienza renale. Il meccanismo responsabile dell'iperuricemia nel deficit HGPRT è rappresentato dall'inattivazione della via enzimatica di recupero delle basi puriniche ipoxantina e guanina che non possono essere trasformate nei corrispondenti nucleotidi, si accumulano e vengono catabolizzate dalla xantina ossidasi con conseguente produzione in eccesso in acido urico; a ciò si aggiunge un aumento della purino-sintesi de novo, dovuta in parte alla mancanza di nucleotidi purinici (perdita del feed-back negativo), ma soprattutto ad una eccessiva disponibilità del substrato PRPP, che non può essere utilizzato dalla HGPRT. Un'altra alterazione enzimatica responsabile di iperuricemia è data dall'aumento dell'attività della fosforibosilpirofosfato sintetasi (PRS), che porta ad una sintesi accelerata di PRPP; è trasmessa come carattere recessivo legato al cromosoma X. Nelle forme più gravi le manifestazioni cliniche di questa enzimopatia compaiono nella prima infanzia e sono associate a disturbi dello sviluppo neurologico e sordità.

Gotta secondaria ad insufficienza renale

Nell'insufficienza renale il livello sierico di urato di sodio può raggiungere valori molto elevati a causa della riduzione della clearance dell'acido urico. Tuttavia la riduzione della clearance della creatinina è maggiore rispetto

a quella dell'acido urico, probabilmente a causa di un aumento della filtrazione dell'acido urico nei nefroni funzionanti residui. L'iperuricemia da insufficienza renale cronica può aggravare ulteriormente la nefropatia che ne è all'origine, giustificando l'inizio di un trattamento con ipouricemizzanti (allopurinolo) anche in assenza di manifestazioni gottose.

Gotta delle emopatie

In diverse emopatie, specialmente quelle di lunga durata, come la poliglobulia e la mielosclerosi, si può riscontrare (in una percentuale variabile dal 5 al 10%), una condizione di iperuricemia a volte anche notevolmente marcata (valori superiori a 10mg/dl), che può dare origine a manifestazioni gottose. In questi casi l'iperuricemia è dovuta ad un eccessivo catabolismo degli acidi nucleici cellulari causato dall'aumento della distruzione cellulare; si tratta quindi di una iperuricemia da iperproduzione.

Gotta da farmaci

Diversi farmaci sono in grado di indurre, mediante meccanismi differenti, l'aumento dell'uricemia. I più conosciuti sono i diuretici tiazidici e la furosemide. L'iperuricemia da diuretici è dovuta alla riduzione dell'escrezione tubulare di acido urico, non dipendente da un effetto tubulare diretto di tali farmaci, ma dall'ipovolemia da essi provocata, che aumenta il riassorbimento tubulare di acido urico e probabilmente ne riduce la filtrazione. L'acido acetilsalicilico ed il fenilbutazone, a dosaggi bassi, riducono l'eliminazione renale di acido urico inibendone la secrezione tubulare, mentre a dosi elevate aumentano l'uricemia inibendone il riassorbimento tubulare. La ciclosporina può provocare una iperuricemia proporzionale all'aumento della creatinemia; si tratta quindi di una iperuricemia da ridotta clearance dell'acido urico. Tale condizione viene aggravata dal concomitante utilizzo, frequente nei pazienti sottoposti a trapianto renale che assumono la ciclosporina

come farmaco antirigetto, di diuretici e di acido acetilsalicilico. La pirazinamide, un antitubercolotico utilizzato nei primi 2 mesi di terapia, aumenta costantemente il valore dell'uricemia in maniera notevole (anche più di 12 mg/dl), mediante il suo metabolita acido pirazinoico che agisce a livello renale, sia sulla secrezione che sul riassorbimento tubulare. L'iperuricemia asintomatica da pirazinamide non necessita di trattamento, in ragione della breve durata di utilizzo di tale farmaco.

Gotta della glicogenosi

La glicogenosi epatica da deficit dell'enzima glucoso-6-fosfato deidrogenasi può provocare un'iperuricemia anche superiore a 10 mg/dl con manifestazioni gravi di gotta che compaiono in età giovanile. L'iperuricemia è dovuta in parte all'iperlattacidemia ed alla chetonemia che riducono l'uricoeliminazione tubulare, ed in parte all'aumento della formazione di acido urico.

Manifestazioni cliniche

La condizione di iperuricemia può decorrere in maniera del tutto asintomatica oppure può dare luogo a manifestazioni cliniche articolari che in ordine di apparizione temporale sono rappresentate da crisi infiammatorie acute, fasi intervallari asintomatiche tra un episodio acuto e l'altro, fino a giungere alla fase tardiva della gotta cronica tofacea dell'artropatia uratica; nelle fasi tardive è inoltre possibile l'interessamento extrarticolare viscerale.

Gotta acuta

Molto spesso il primo accesso gottoso colpisce l'articolazione metatarso-falangea del primo dito (Figura 11.2), dove assume le caratteristiche cliniche più tipiche, anche se tutte le articolazioni possono essere interessate. La modalità di comparsa dell'accesso gottoso tipico è



Figura 11.2 – Voluminosa tumefazione della prima articolazione metatarsofalangea del I dito in corso di artrite gottosa acuta, in parte attribuibile ad un tofo localizzato sulla superficie supero-laterale; dall'ulcerazione della pelle che lo ricopre fuoriesce materiale tofaceo.

molto caratteristica. L'attacco insorge di solito bruscamente durante la notte, anche se a volte può sopraggiungere nella giornata, e raggiunge l'acme in meno di 24 ore. I classici quattro segni clinici dell'infiammazione – dolor, tumor, rubor, calor – sembrano essere espressi nella maniera più tipica durante la crisi di gotta acuta. Il dolore è estremamente vivace, lacerante, ed è accompagnato da una condizione di iperestesia tale da rendere insopportabile anche il semplice contatto con le lenzuola. La tumefazione è molto marcata e spesso si estende al di là dei tessuti articolari colpiti. In qualche caso al rossore si associa una vero e proprio stravaso ematico che determina la comparsa di un quadro purpurico o di piccole ecchimosi. La cute sovrastante l'articolazione appare tesa, lucente, arrossata e calda. Subito dopo l'accesso gottoso all'alluce è molto tipica l'insorgenza di pruri-

to e desquamazione cutanea fine. Nelle altre sedi, l'accesso gottoso può presentare aspetti particolari a seconda dell'articolazione colpita. Il ginocchio è una localizzazione frequente di gotta acuta, con interessamento mono o bilaterale. Al ginocchio non sempre l'insorgenza è brutale, il rossore può mancare, la tumefazione e il dolore possono essere di entità moderata e tali da permettere al malato di camminare; in pratica la gotta del ginocchio può sembrare un banale idrarto da osteoartrosi e pertanto l'esame del liquido sinoviale diventa in tal caso di fondamentale importanza diagnostica. Le piccole articolazioni delle mani raramente sono sede del primo accesso di gotta, ma lo possono diventare negli accessi successivi; la formazione di noduli tofacei è frequente alle dita. Il polso è sede di crisi particolarmente intense e nel caso di accessi recidivanti o di crisi prolungate, l'infiammazione e l'immobilità possono esitare in anchilosi ed impotenza funzionale. Anche il gomito non è quasi mai interessato dal primo attacco di gotta, ma in tale sede è tipico il coinvolgimento della borsa sierosa olecranica. L'accesso gottoso acuto raramente interessa l'anca, dove si manifesta con dolore vivo nella regione inguinale e notevole limitazione funzionale da contrattura antalgica, mentre la tumefazione ed il rossore sono assenti a causa della profondità dell'articolazione. La crisi di gotta raramente è poliarticolare inizialmente, ma lo diviene successivamente in circa la metà dei casi; quasi mai sono colpite più di quattro articolazioni, e spesso più che un interessamento contemporaneo si ha un interessamento successivo, migrante o additivo, di più articolazioni. La crisi di gotta tende a risolversi spontaneamente anche in assenza di trattamento in un periodo di tempo compreso tra 5 e 10 giorni, di regola mai più di 2 settimane senza lasciare esiti funzionali, anche se nelle prime settimane seguenti la crisi può persistere una lieve rigidità articolare.

Sintomi sistemici

Diversi sintomi sistemici possono precedere l'attacco gottoso, come cefalea, irritabili-

tà, insonnia, stipsi. E spesso durante l'attacco compare febbre, preceduta da brivido, che può raggiungere i 39°C. La gravità dei segni sistemici è proporzionale all'intensità dell'infiammazione delle articolazioni colpite.

Varianti cliniche della gotta acuta

In alcuni casi l'accesso di gotta è particolarmente intenso, clinicamente del tutto simile ad un'artrite settica; l'articolazione assume un aspetto pseudo-flemmonoso, è estremamente arrossata, tumefatta e dolorosa. L'accesso gottoso pseudo-flemmonoso può durare più a lungo rispetto alla crisi classica – anche fino a due mesi – con sequele (anchilosi articolare ed osteoporosi distrettuale) dovute all'infiammazione intensa e prolungata. In altri casi, al contrario, l'accesso gottoso si presenta in forma attenuata, insorge in maniera non brusca, le articolazioni colpite sono solo moderatamente arrossate e tumefatte, il dolore è sopportabile, tale da consentire un certo grado di attività. Le forme attenuate di gotta si possono verificare in seguito ad un trattamento insufficiente, ma sono tipiche della gotta cronica, quando gli accessi diventano progressivamente più frequenti.

Patogenesi dell'attacco gottoso acuto

La crisi gottosa è una artrite acuta da microcristalli di urato di sodio. La sua evoluzione naturale è caratterizzata da diverse tappe che vanno dalla formazione dei microcristalli di urato di sodio UMS fino alla risoluzione spontanea delle manifestazioni infiammatorie articolari. La formazione di microcristalli di UMS si realizza quando una soluzione di urato di sodio diventa satura; nei liquidi biologici (plasma e liquido sinoviale) ciò accade quando la concentrazione supera i 7 mg/dl. La solubilità dell'UMS è influenzata da numerosi fattori, tra cui la temperatura locale (diminuisce con le basse temperature, e ciò spiega la maggiore facilità dell'accesso gottoso nelle articolazioni periferiche), dal pH (aumenta esponenzialmente con valori di pH < 4), dalla presenza o dall'assenza di sostanze capaci di mantenerlo in forma so-

luta (proteoglicani) e dalla presenza di sostanze inibitrici o promotrici la loro nucleazione (tra cui l'albumina). L'esistenza di sostanze capaci di favorire o inibire la precipitazione di cristalli di UMS potrebbe spiegare la comparsa di accessi gottosi in alcuni soggetti iperuricemici e non in altri. L'attacco gottoso sopravviene non solo quando cristalli di UMS di formano e precipitano all'interno di una articolazione ma anche nel caso in cui si distaccano da un tofo intrarticolare (sinoviale o cartilagineo). Ciò si può verificare in caso di una brusca variazione (sia in aumento che in diminuzione) dei livelli sierici dell'uricemia (per esempio quando si inizia una terapia ipouricemizzante) o in seguito ad un trauma articolare.

Ruolo patogeno dei microcristalli

L'evento patogenetico centrale dell'attacco gottoso acuto è rappresentato dalla risposta infiammatoria cellulare alla precipitazione intraarticolare dei cristalli di UMS, la cui entità viene modulata dal tipo di proteine legate alla superficie dei cristalli stessi. Diverse proteine possono legarsi alla superficie dei cristalli, tra cui le immunoglobuline IgG e IgM e le proteine del sistema del complemento, per le quali i cristalli di UMS hanno una forte affinità. Le immunoglobuline legate alla superficie dei cristalli di UMS ne permettono l'interazione con tutte le cellule che posseggono alla loro superficie il recettore per il Fc (granulociti neutrofili, monociti, cellule sinoviali), attivandole e promuovendo la fagocitosi e la formazione di fagolisosomi. Al contrario il legame alla superficie dei cristalli dell'Apoptoproteina E, prodotta dalle cellule sinoviali, inibisce la risposta cellulare e la fagocitosi e si osserva in corso di risoluzione dell'attacco gottoso.

Insorgenza e amplificazione del processo infiammatorio

I cristalli di UMS fagocitati dai granulociti neutrofili stimolano tali cellule a secernere una grande quantità di citochine ad

attività chemiotattica, come l'IL-8, proteine citoplasmatiche a basso peso molecolare e citochine attivatrici delle cellule endoteliali. L'attivazione delle cellule endoteliali comporta un aumento dell'espressione di molecole di adesione leucocitaria alla loro superficie, che contribuisce al reclutamento di altri granulociti neutrofili e dei monociti all'interno dell'articolazione. I cristalli di UMS sono inoltre in grado di attivare la via classica ed alternativa del complemento, con conseguente aumento della produzione di C3a, C4a e C5a, che modulano la migrazione leucocitaria all'interno dell'articolazione e stimolano la sintesi di citochine pro-infiammatorie. Il processo infiammatorio viene amplificato dalle cellule reclutate all'interno dell'articolazione, in particolare i neutrofili, mediante la ulteriore liberazione di citochine e la degranulazione dei fagolisosomi, che riversandosi all'interno del citoplasma provocano la morte del granulocita stesso, mediante una sorta di vera e propria "autodigestione". Le citochine responsabili dell'amplificazione del processo infiammatorio sono molteplici; tra esse sono particolarmente importanti l'IL1, l'IL6, e il TNF α , quest'ultimo responsabile in parte anche dell'attivazione endoteliale. In particolare, il rilascio di interleuchina l'IL1 in seguito al contatto dei cristalli di UMS con monociti e neutrofili è uno dei principali meccanismi fisiopatologici implicati nell'infiammazione gottosa. I macrofagi svolgono un ruolo fondamentale nella patogenesi dell'attacco gottoso acuto e sono anche implicati nella risoluzione del processo infiammatorio.

La risposta infiammatoria acuta viene scatenata quando i macrofagi presenti nell'articolazione fagocitano i cristalli di UMS. Quando fagocitati, i cristalli di UMS sono capaci di attivare l'inflammasoma NLRP3, con conseguente produzione di IL1- β e radicali liberi dell'ossigeno. L'inflammasoma è costituito da un complesso multiproteico intra-citoplasmatico che media l'attivazione del processo infiammatorio in risposta a stress cellulari di varia natura e che induce l'attiva-

zione enzimatica della pro-IL1- β , biologicamente inattiva, nella sua forma attiva IL1- β , che è secreta dalle cellule. L'attivazione/rilascio di IL1- β da parte dei macrofagi richiede tuttavia una co-stimolazione da parte di acidi grassi liberi o lipopolisaccaridi; per tale ragione, il consumo di alcool o pasti particolarmente grassi, che inducono un aumento della concentrazione degli acidi grassi liberi, possono rappresentare la causa scatenante di un attacco gottoso acuto. L'IL1- β induce a sua volta l'espressione di una ampia varietà di citochine pro-infiammatorie che sono direttamente implicate nella regolazione della risposta infiammatoria neutrofilica. L'attivazione neutrofilica è associata ad un aumento della fagocitosi dei cristalli di UMS e contribuisce la perpetuazione di un ulteriore rilascio di IL1- β .

I cristalli di UMS sono in grado di attivare una risposta infiammatoria cellulare anche in maniera indipendente dall'inflammasoma. In particolare, quando sono in contatto con la superficie cellulare, innescano una risposta intracellulare a cascata che coinvolge la tirosina kinasi Syk, la cui attivazione porta a sua volta all'attivazione della fosfatidilinositolo 3-kinasi. I cristalli di UMS inducono inoltre un aumento della sintesi di altre citochine macrofagiche, fra cui *macrophage activation protein* (MIP)-1 α , MIP-1 β , e MIP-2.

Anche i mastociti sono presenti all'interno dell'articolazione già poche ore dopo la precipitazione dei cristalli, dove si degranulano e liberano precocemente citochine ad attività pro-infiammatoria, istamina ed altre amine vasoattive, con conseguente vasodilatazione e aumento della permeabilità vascolare.

Il dolore che caratterizza l'attacco gottoso è provocato da svariati fattori, tra cui la produzione locale di sostanze algogene quali bradichinina e prostaglandine, e dalla sensibilizzazione dei nocicettori. La stimolazione delle fibre amieliniche nocicettive provoca il rilascio di neuropeptidi, come la sostanza P, capace di indurre vasodilatazione, essudazione, chemiotassi leucocitaria, degranulazione

mastocitaria e rilascio di citochine e prostaglandine, che amplificano ulteriormente il processo infiammatorio.

Risoluzione spontanea del processo infiammatorio

Nonostante l'intensa risposta infiammatoria cellulare e vascolare alla presenza dei cristalli e la persistenza di questi ultimi nel cavo articolare, l'evoluzione naturale dell'accesso gottoso è la risoluzione spontanea. Ciò è dovuto all'esistenza di meccanismi regolatori, che vengono attivati nel corso di un attacco gottoso acuto e che hanno il ruolo di spegnere la risposta infiammatoria. Questi meccanismi regolatori includono la riduzione del numero e della grandezza dei microcristalli e del loro potenziale infiammatorio mediante la modifica delle proteine di rivestimento, la loro dissoluzione in seguito a variazioni del pH, l'intervento tardivo di inibitori dell'IL-1 β e di citochine regolatrici, l'inibizione del nitrossido d'azoto sull'infiammazione uratica acuta, l'apoptosi dei neutrofili. È possibile che i monociti che hanno scatenato la risposta infiammatoria, nel momento in cui si differenziano in macrofagi, perdano la loro capacità flogogena, riducendo la produzione di TNF- α pur conservando le capacità fagocitarie. Inoltre è stato dimostrato che i macrofagi esposti a cristalli di UMS sono in grado di produrre non solo IL-1 β e TNF α , ma anche varie citochine con proprietà anti-infiammatorie, come IL-10, TGF- β , e recettori solubili di IL-1 β e TNF α .

Gotta Cronica

Durante i periodi intercorrenti tra un attacco gottoso acuto e l'altro, variabili da qualche settimana ad alcuni mesi, il paziente ritorna del tutto asintomatico (gotta intercritica); è possibile che dopo un singolo episodio di artrite gottosa non se ne ripresentino altri. Tuttavia, anche in assenza di manifestazioni infiammatorie articolari, la condizione

di iperuricemia porta a lungo andare all'accumularsi di UMS a livello tessutale, che clinicamente si esprime con la comparsa dei tofi, dell'artropatia uratica e della gotta viscerale

I depositi tofacei

I tofi rappresentano l'aspetto più caratteristico della gotta cronica e sono formati da ammassi di cristalli di UMS immersi in una matrice amorfa. Le sedi dove più frequentemente si formano i tofi sono le articolazioni e le strutture peri-articolari (tendini, guaine tendinee, borse) e per tale motivo la frontiera tra tofo articolare ed artropatia uratica non è ben netta. I tofi si formano anche in altre sedi, come la cartilagine auricolare, la corticale dei reni e sono stati descritti anche a livello di sclera, cornea, pericardio, valvole cardiache, laringe e corpi cavernosi. In alcuni casi sono responsabili di manifestazioni cliniche atipiche, se localizzati a livello rachideo o in vicinanza di nervi periferici; in questi casi possono determinare sintomi da stenosi del canale lombare, paraparesi, sindrome del tunnel carpale. È importante sottolineare che la gotta dovrebbe essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale di sintomi clinici di nuova insorgenza in pazienti con diagnosi già nota di tale patologia.

La cute che ricopre i tofi superficiali può avere un aspetto normale oppure può lasciare intravedere il materiale biancastro di cui il tofo è formato e si può ulcerare spontaneamente o in seguito a traumi anche lievi (Figura 11.2). I tofi hanno l'aspetto di nodosità sotto-cutanee di consistenza più o meno dura, mobili ai piani profondi oppure possono essere estremamente duri e aderenti ai piani profondi. Ai gomiti i tofi possono raggiungere dimensioni notevoli, fino a quelle di un'arancia, oppure possono essere presenti diversi noduli di consistenza e volume variabili in base alla diversa data di formazione. Ai piedi i tofi si localizzano soprattutto alla base dell'alluce, al dorso, nella compagine del tendine di Achille, sui bordi laterali del tallone. I tofi sono frequenti anche alle mani (Fi-

gura 11.3), specialmente in vicinanza delle articolazioni delle dita, ma a volte occupano i tendini o le loro guaine. I tofi interfalangei distali si differenziano dai noduli di Heberden dell'osteoartrosi erosiva per l'aspetto più irregolare, per la localizzazione al dorso piuttosto che ai lati dell'articolazione, per la colorazione della pelle sovrastante di aspetto biancastro quando la concrezione uratica infila il derma e l'epidermide è assottigliata. I tofi iuxta-articolari delle mani sono spesso sede di poussée infiammatorie e di fenomeni ulcerativi. I tofi alle ginocchia sono abbastanza rari e si osservano solo nelle forme di gotta gravi e di lunga durata. I tofi possono contribuire al danno tissutale articolare, in particolare alle erosioni, in quanto sono in grado di promuovere un aumento della apoptosi degli osteoblasti situati in loro vicinanza e in tal modo contribuire ai processi di distruzione ossea inibendo i meccanismi di riparazione una volta che il danno si è già instaurato.

Artropatia uratica

I cristalli di UMS, depositandosi nei tessuti articolari indipendentemente dagli attacchi gottosi acuti, provocano dei danni permanen-

ti che configurano il quadro dell'artropatia uratica cronica, le cui lesioni tessutali consistono in ulcerazioni della cartilagine articolare, osteofitosi marginale, e lesioni geodiche e lacunari. La membrana sinoviale va incontro ad una condizione di infiammazione cronica in risposta ai depositi di UMS. In realtà, alla genesi dell'artropatia uratica concorrono sia i depositi tessutali di UMS, che gli accessi infiammatori acuti ripetuti nel tempo. Per tale motivo la gravità dell'artropatia uratica aumenta con la frequenza degli attacchi gottosi e con la durata della malattia. I sintomi dell'artropatia da deposizione di cristalli di UMS somigliano a quelli dell'artrosi, con rigidità dolorosa alla mobilitazione dell'articolazione, che scompare con il riposo e si accentua con il movimento prolungato, ed ha una localizzazione preferenziale in particolari sedi anatomiche, come ginocchia e mani. La tumefazione, che dipende in gran parte dalla deposizione di cristalli di UMS nei tessuti periarticolari, è incostante; può essere moderata e regolare, conferendo alle articolazioni colpite, specialmente alle mani, un aspetto simil-reumatoide.

Gotta viscerale

La gotta viscerale è la conseguenza del deposito extra-articolare di UMS; in realtà le lesioni clinicamente più significative colpiscono essenzialmente il rene e le vie escretrici. L'UMS si può depositare nell'interstizio del parenchima renale, dando origine alla nefropatia uratica cronica caratterizzata da sclerosi interstiziale e da una reazione gigantomitotica che clinicamente si manifesta con proteinuria, di solito modesta e spesso intermittente, con o senza microematuria, lieve aumento di azotemia e creatinina e perdita della capacità di concentrazione delle urine (ipostenuria). Quando i cristalli di UMS e di acido urico libero precipitano nei dotti collettori, di solito in seguito ad aumenti bruschi dell'uricemia, si ha un quadro di insufficienza renale acuta da ostruzione meccanica, con oligo-anuria e importante aumento della creatinina. È una condizione che

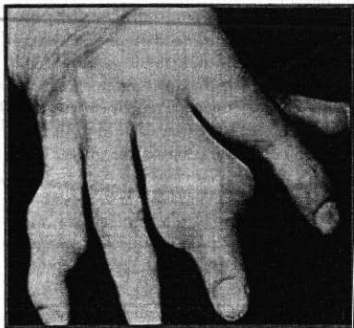


Figura 11.3 - Mano gottosa. Enorme tumefazione dell'articolazione interfalangea prossimale del III dito. Alla interfalangea prossimale del V dito sono presenti piccole nodosità multiple di natura tofacea.

si verifica in seguito a digiuno prolungato senza adeguata idratazione e soprattutto in caso di malattie mielo-linfoproliferative e trattamenti chemioterapici, che comportano una massiva distruzione cellulare.

La litiasi renale è più frequente nei gottosi rispetto alla popolazione generale, ed è causata dalla formazione di cristalli di acido urico nelle vie escretrici. Clinicamente si manifesta con episodi ricorrenti di colica renale che spesso esitano nell'espulsione di calcoli di acido urico, dall'aspetto brunoastro; i fattori predisponenti sono gli elevati valori di uricuria ed il ridotto pH urinario.

Esami di laboratorio

Durante l'attacco gottoso si riscontra una alterazione degli indici biochimici di flogosi; la VES può raggiungere valori notevoli (> 60 mm 1 h) ed è possibile anche una lieve leucocitosi neutrofila. Va ricordato che l'uricemia, che durante i periodi intercritici è costantemente elevata (> 7 mg/dl) durante la crisi gottosa può essere normale. La valutazione dell'uricuria delle 24 h è di fondamentale importanza al fine di distinguere i soggetti iperproduttori, nei quali è aumentata (> 700 mg/24 h) da quelli iposecretori (< 300 mg/24 h), di solito soggetti con nefropatia e compromissione della funzionalità renale; nella maggior parte dei casi l'uricuria è normale.

Esame del liquido sinoviale

La diagnosi clinica di gotta, sebbene attendibile e relativamente semplice nei pazienti con i segni e sintomi caratteristici della forma classica, può divenire più difficile nei casi meno tipici. La ricerca dei cristalli di UMS dovrebbe quindi essere effettuata in maniera sistematica in tutti i casi in cui la diagnosi eziologica di un versamento articolare è dubbia. Nell'attacco di gotta il liquido sinoviale è di tipo infiammatorio, contenente da 5000

a 30.000 cellule per mm^3 , ma può arrivare a contenerne anche più di 100.000, come nell'artrite settica. L'esame al microscopio a luce polarizzata rivela la presenza di cristalli di UMS, che hanno una caratteristica forma ad ago, una forte birifrangenza negativa e sono liberi oppure si trovano all'interno dei granulociti neutrofili che tentano di fagocitarli. La presenza di tali cristalli nel liquido sinoviale è patognomonica di una infiammazione gottosa.

Segni radiologici

I cristalli di UMS sono radiotrasparenti e di conseguenza la radiologia tradizionale è scarsamente contributiva durante i primi attacchi di gotta, potendo solo evidenziare la tumefazione dei tessuti molli periarticolari, anche se in alcuni casi è possibile riscontrare lesioni erosive alla prima articolazione metatarso-falangea antecedenti alla comparsa dei primi sintomi. La radiologia tradizionale è invece utile nella gotta di lungo corso (artropatia gottosa cronica), in quanto evidenzia alterazioni tipiche, come la riduzione dell'interlinea articolare (Figura 11.4) e da lesioni sia di tipo produttivo che di tipo distruttivo, (Figura 11.5, 11.6), rappresentate rispettivamente dall'osteofitosi e da erosioni e geodi, particolarmente frequenti alle articolazioni delle mani e dei piedi. Prese singolarmente tali lesioni sono aspecifiche, anche se le formazioni geodiche particolarmente estese sono abbastanza evocative. L'aspetto dei geodi nell'artropatia gottosa è estremamente polimorfo sia per forma che per dimensione, potendo essere arrotondati od ovalari; quando più cavità geodiche si fondono, danno origine a perdite di tessuto osseo abbastanza estese (Figura 11.7), che assumono un aspetto di tipo polidattilico. La loro posizione è variabile potendo essere centrali o periferiche, marginali o subcondrali. Le erosioni dell'artropatia gottosa sono marginali e ad ampio raggio, spesso derivanti da cavità geodiche



Figura 11.4 – L'aspetto radiologico del ginocchio nell'artropatia uratica può essere molto simile a quello dell'osteoartrite grave. Riduzione marcata dell'interlinea articolare e presenza di osteofiti.

che hanno rotto la corticale e si sono "aperte" all'esterno. Può accadere che i profili dei capi ossei articolari siano completamente sovrapposti dalle lesioni erosive e geodiche. Gli osteofiti marginali sono particolarmente esuberanti e si caratterizzano dalla presenza al loro interno di geodi e di erosioni.

L'ecografia articolare è una tecnica di imaging che negli ultimi anni ha assunto un ruolo sempre più importante nella diagnostica di patologie articolari acute e croniche di interesse reumatologico. I segni ecografici specifici della gotta sono rappresentati dal segno del "doppio contorno", dovuto alla deposizione dei cristalli di UMS sulla superficie cartilaginea, un aspetto a "tempesta di neve" o immagini iperecogene nel contesto della membrana sinoviale, che sono attribuibili alla presenza di tofi intra-articolari. Altri segni

ecografici osservabili nell'artropatia gottosa, anche se non sono specifici, sono l'ispessimento della membrana sinoviale, la presenza di un segnale color-doppler e la presenza di erosioni articolari.

Comorbidità

L'iperuricemia è una condizione fortemente associata a diverse manifestazioni cliniche della sindrome metabolica. Nei pazienti con iperuricemia e gotta c'è una maggiore prevalenza di ipertensione, iperlipidemia, diabete, malattie cardiovascolari, nefropatia cronica. L'iperuricemia rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di ipertensione arteriosa, coronaropatie e malattie cardiovascolari ed è associata ad un maggior rischio di mortalità cardiovascolare. La relazione causa-effetto tra iperuricemia, gotta e comorbidità non è stata completamente definita. È evidente che alcune comorbidità osservate in pazienti gottosi, possano favorire o peggiorare la condizione di iperuricemia, come l'insufficienza renale cronica che riduce la clearance dell'acido urico; tuttavia è molto probabile che la comparsa o il peggioramento della maggior parte delle comorbidità associate alla gotta siano una conseguenza piuttosto che una causa dell'iperuricemia. Dati sperimentali ottenuti da studi su roditori hanno evidenziato che l'iperuricemia causa una disfunzione endoteliale che è implicata nella patogenesi dell'ipertensione. Inoltre, i livelli sierici di urato sono correlati positivamente con i livelli circolanti di IL-6, TNF α e PCR e ciò indica che l'iperuricemia ha un effetto pro-infiammatorio che può essere rilevante nella patogenesi delle malattie cardiovascolari; quando l'iperuricemia diventa sintomatica manifestandosi come gotta, si verifica un processo infiammatorio aggiuntivo che peggiora ulteriormente un eventuale danno cardiovascolare.

Tuttavia, ad oggi non si hanno dati definitivi che provino la natura della relazione di causa effetto tra iperuricemia e le comorbidità ad essa associate.



Figura 11.5 – Gravi lesioni radiologiche da gotta cronica tofacea. È presente una importante opacità dei tessuti molli periarticolari in corrispondenza dell'articolazione interfalangea prossimale del IV dito della mano destra costituita da materiale tofaceo. Sono presenti lesioni erosive distruttive, in particolare alla falange media del IV dito della mano destra ed alle articolazioni interfalangee prossimali e distali di entrambe le mani; al carpo di sinistra sono presenti diverse formazioni geodiche. Si apprezzano inoltre diverse formazioni osteofitiche periarticolari. Diverse articolazioni sembrano essere sede di anchilosi ossea.

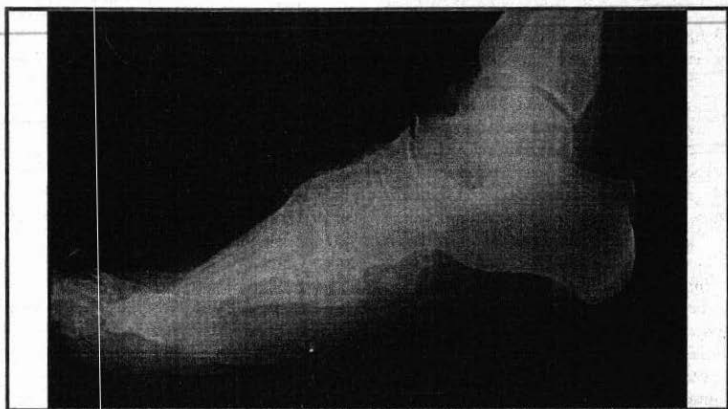


Figura 11.6 – Piede gotoso. Produzione osteofitica del dorso del piede, riduzione dell'interlinea tibio-tarsica, inter-tarsica e tarso-metatarsica, sperone sotto-calcaneare.

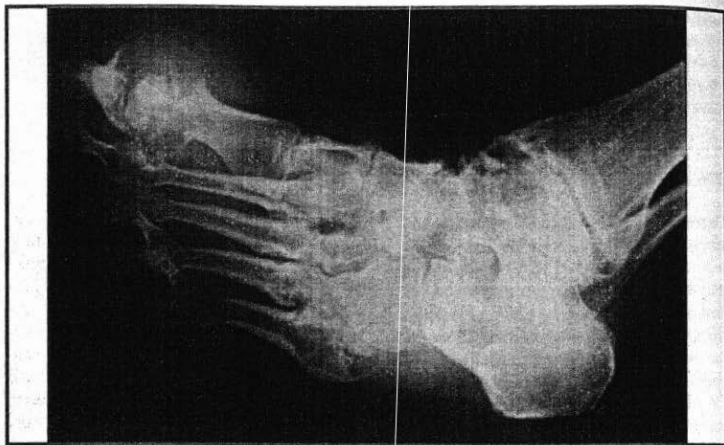


Figura 11.7 - Distruzione geodica dell'articolazione metatarsofalangea del I dito del piede da artropatia uratica. Presenza di geodi voluminosi dei capi ossei articolari, riduzione dell'interlinea articolare, osteofitosi.

Diagnosi

La diagnosi di gotta è essenzialmente clinica e si basa sulle modalità di insorgenza dell'attacco acuto e la sua risoluzione spontanea, sulla localizzazione articolare, sul riscontro di familiarità, obesità, di una storia clinica di abusi alimentari e d'alcool e di episodi ricorrenti di litiasi renale; nelle fasi tardive la comparsa dei tofi è evocatrice. La buona risposta dell'attacco acuto alla colchicina, nei casi dubbi, può servire da criterio diagnostico *ex adjuvantibus*. L'esame del liquido sinoviale, quando possibile, è di estrema importanza perché la presenza dei cristalli di UMS è patognomica. Il riscontro di elevati valori di VES e PCR non è specifico, è legato al grado di infiammazione e non ha alcun valore prognostico. Il dosaggio dell'uricemia durante l'attacco acuto ha scarso valore, in quanto può essere normale e pertanto va effettuato lontano dalle crisi. La diagnosi differenziale della gotta acuta va posta soprattutto con la condrocalcinosi e con le artriti settiche; in

caso di gotta cronica la diagnosi differenziale si pone soprattutto nei confronti di altre artropatie croniche, in particolare con l'artrite reumatoide, da cui la gotta si differenzia per la presenza di tofi, per l'interessamento articolare non simmetrico, per la storia di iperuricemia e per la buona risposta alla colchicina.

Terapia

Il trattamento della gotta è orientato a raggiungere due obiettivi paralleli: la riduzione dell'eccesso di urato di sodio e la prevenzione e il trattamento delle manifestazioni cliniche della malattia.

Le strategie di trattamento dei pazienti con iperuricemia e gotta devono necessariamente tenere in considerazione le caratteristiche cliniche di ciascun caso, in quanto gli obiettivi terapeutici variano a seconda che sia presente una condizione di iperuricemia asintomatica, un attacco gottoso acuto, una gotta cronica con presenza di tofi o una fase intercritica in

soggetti con attacchi gottosi acuti recidivanti. Inoltre il tipo di farmaci da utilizzare ed il relativo dosaggio vanno identificati considerando anche altre variabili cliniche, tra cui fattori di rischio generali (sovrappeso, consumo di alcol, età, sesso, assunzione di farmaci iperuricemizzanti), fattori di rischio specifici (livelli sierici di urato di sodio, alterazioni radiografiche e numero di attacchi acuti di gotta precedenti), la presenza di comorbidità.

Controllo dell'iperuricemia

La terapia medica ipouricemizzante è utilizzata per ridurre i livelli sierici di urato di sodio al di sotto della concentrazione soglia, quando il trattamento dietetico non è sufficiente a tale scopo, nei pazienti con attacchi gottosi acuti ricorrenti, artropatia cronica gottosa, presenza di tofi o alterazioni tipiche della gotta evidenziate con varie tecniche di imaging. L'obiettivo della terapia ipouricemizzante è quello mantenere i livelli sierici di urato di sodio al di sotto del valore soglia di 6 mg/dl, in maniera tale da promuovere la dissoluzione dei cristalli di UMS che sono alla base dei meccanismi fisiopatologici sia della gotta acuta che della gotta cronica, e di prevenire il loro deposito tissutale e quindi la formazione dei tofi. Tuttavia nei pazienti iperuricemici asintomatici con valori di uricemia che si mantengono al di sotto di 80 mg/l e che non hanno una storia clinica di attacchi gottosi, il trattamento con ipouricemizzanti non è obbligatorio, in quanto potrebbe essere sufficiente il solo controllo dietetico e l'adozione di misure non-farmacologiche per ottenere livelli di uricemia ≤ 6 mg/dl. Il trattamento ipouricemizzante dovrebbe quindi essere iniziato solo nei pazienti sintomatici, che vanno incontro a più di due attacchi acuti all'anno, che presentano depositi tofacei nei tessuti molli e/o episodi ricorrenti di nefrolitiasi, e nei casi di gotta associata a nefropatia; il trattamento con ipouricemizzanti è inoltre indicato in caso di valori uricemici particolarmente elevati (>13 mg/dl nell'uomo, >10

mg/dl nella donna) e di valori di uricuria >1.100 mg/24h.

I farmaci ipouricemizzanti agiscono essenzialmente con 3 meccanismi: ridotta produzione di acido urico (inibitori della xantina-ossidasi), aumento dell'escrezione renale di acido urico (uricosurici), degradazione enzimatica dell'acido urico (uricasi).

Tra gli inibitori della xantina-ossidasi, l'allopurinolo è il farmaco più comunemente utilizzato. Funziona come inibitore competitivo dell'enzima, in quanto ha una struttura molecolare simile alle basi puriniche (analogo delle basi puriniche) ed agisce mediante un'inibizione competitiva della xantina ossidasi, riducendo di conseguenza la trasformazione di ipoxantina in xantina e di xantina in acido urico. È un farmaco di prima scelta e presenta rispetto agli uricosurici minori restrizioni d'impiego. Può essere somministrato una volta al giorno in quanto la sua emivita è di circa 18 ore, ad un dosaggio giornaliero variabile da 200 a 800 mg, anche se il dosaggio più comunemente utilizzato è di 300 mg/die. In pratica, il dosaggio di allopurinolo necessario a ottenere livelli di uricemia inferiori a 6 mg/dl deve essere raggiunto gradualmente, iniziando con una posologia giornaliera di 100 mg, da aumentare gradualmente di 100 mg ogni 2-4 settimane in base ai livelli sierici di urato di sodio; in questa maniera si riduce il rischio di attacchi gottosi acuti, possibili quando si comincia una terapia ipouricemizzante, si riduce l'incidenza di effetti collaterali e si può stabilire il dosaggio minimo efficace specifico per ogni singolo paziente. Il dosaggio massimo giornaliero di allopurinolo deve essere stabilito tenendo conto della funzionalità renale, in quanto è escreto principalmente per via urinaria ed il suo principale metabolita, l'ossipurinolo, si può accumulare fino a raggiungere livelli tossici nei pazienti con insufficienza renale. In tali pazienti è opportuno iniziare il trattamento con dosaggi più bassi (50 mg/die se la clearance della creatinina è inferiore a 10ml/min).

Un altro farmaco disponibile da alcuni anni per il trattamento dell'iperuricemia è il

febuxostat, un inibitore specifico non purinico della xantina ossidasi, che agisce bloccando il sito attivo dell'enzima. Viene somministrato una volta al giorno al dosaggio di 80 mg ed è nella maggior parte di casi più efficace rispetto all'allopurinolo nell'ottenere valori di uricemia a valori inferiori di 6 mg/dl. È inoltre gravato da una minore incidenza di effetti collaterali e può essere usato nei soggetti con insufficienza renale lieve o moderata, nei quali non è richiesto un aggiustamento del dosaggio.

Nei pazienti con iperuricemia da deficit di HGPRT l'allopurinolo è inefficace, mentre il febuxostat non è indicato per la mancanza di studi su questi pazienti. Sebbene sia l'allopurinolo che il febuxostat siano generalmente ben tollerati, esiste la possibilità di diversi eventi avversi, i più frequenti dei quali sono rappresentati da rash cutanei (eritema e prurito) e fenomeni di intolleranza gastrointestinale; altre complicanze possibili sono soppressione midollare, febbre, necrosi epidermica, alopecia, epatite granulomatosa, vasculiti e sono stati descritti casi di sindrome di Guillain-Barré e di neuropatia periferica. Per quanto riguarda l'allopurinolo, l'effetto collaterale più temibile è una sindrome da ipersensibilità che si manifesta con febbre, rash cutaneo, eosinofilia, citolisi epatica, insufficienza renale progressiva, con un tasso di mortalità del 20%; quest'ultima si sviluppa più frequentemente nei soggetti che assumono diuretici o con insufficienza renale preesistente.

Gli uricosurici riducono i livelli ematici di acido urico aumentandone l'escrezione urinaria. Va tenuto presente che la ridotta escrezione urinaria di acido urico gioca un ruolo importante, ma spesso misconosciuto, nella genesi dell'iperuricemia; allo stato attuale, tuttavia, gli agenti farmacologici in grado di aumentare l'escrezione urinaria di acido urico non sono correntemente utilizzati nella pratica clinica a causa della elevata incidenza di effetti indesiderati e della mancanza di studi clinici controllati che ne dimostrino una

maggiore efficacia rispetto agli ipouricemizzanti classici. I farmaci uricosurici sono indicati nei soggetti che presentano una iposcrezione di acido urico (uricuria inferiore a 300 mg/24h), che hanno un'età inferiore a 60 anni, una funzionalità renale conservata e che non hanno antecedenti di calcoli renale nella storia clinica, e devono essere associati ad un abbondante introito di liquidi, tale da assicurare una diuresi di almeno 2 litri al giorno. Gli unici farmaci uricosurici disponibili in commercio, ma solo in alcuni paesi, sono il probenecid e il benzbromarone. Il benzbromarone viene utilizzato a dosaggio variabile da 100 a 300 mg /die e permette quasi sempre di mantenere l'uricemia a valori inferiori a 6mg/dl. Il probenecid a dosaggio variabile da 0,5g a 2g al giorno e può essere utile come terapia combinata all'allopurinolo quando questo è insufficiente in monoterapia, ma è inefficace in caso di insufficienza renale.

Gli inibitori della xantina-ossidasi e gli agenti uricosurici possono essere utilizzati in associazione nei pazienti con gotta tofacea nei quali non si riesce ad ottenere una uricemia inferiore al 6 mg/l con un agente farmacologico singolo, tenendo presente comunque che l'inefficacia dell'allopurinolo è dovuta nella maggior parte dei casi ad un dosaggio inadeguato o ad una scarsa compliance del paziente. Una volta iniziato, il trattamento ipouricemizzante, qualunque esso sia, deve essere proseguito per un periodo di tempo indefinito. Il losartan ed il fenofibrato sono in grado di aumentare la clearance renale di acido urico e possono essere utilizzati efficacemente in aggiunta alla terapia ipouricemizzante classica con allopurinolo in pazienti selezionati. Al contrario la terapia diuretica in pazienti con gotta/iperuricemia dovrebbe essere interrotta, se possibile o sostituita con altre alternative terapeutiche, considerato che i diuretici sono uno dei maggiori fattori di rischio di iperuricemia.

Un'altra opzione terapeutica per il trattamento dell'iperuricemia è rappresentata dalla

pegotlicasi, una uricasi ricombinante modificata con polietilenglicole per renderla meno immunogena. È indicata nei pazienti con gotta refrattaria, che non riescono a raggiungere normali livelli sierici di urato di sodio o i cui sintomi non sono adeguatamente controllati dagli inibitori della xantina ossidasi alla massima dose tollerata o nei pazienti intolleranti alla terapia ipouricemizzante convenzionale. L'uricasi converte l'acido urico in allantoina, che è eliminata per via renale. Tale farmaco va somministrato per via endovenosa al dosaggio di 8 mg ogni 2 settimane in ambiente ospedaliero ed è particolarmente efficace e rapido nel ridurre i livelli sierici di urato di sodio già nelle prime 24 ore dall'inizio del trattamento; tuttavia perde la sua efficacia nel corso del tempo in circa il 50% dei pazienti, probabilmente a causa delle sua immunogenicità che comporta la formazione di anticorpi anti-pegotlicasi e può essere responsabile di reazioni da infusione gravi, che si verificano soprattutto nei pazienti in cui si osserva una perdita di efficacia. La perdita dell'effetto ipouricemizzante precede spesso la comparsa della prima reazione da infusione, per cui è possibile identificare i soggetti a rischio utilizzando i valori di uricemia e sospendere il trattamento quando i valori di uricemia si alzano al di sopra di 6 mg/dl. Nei pazienti nei quali il farmaco rimane attivo, il trattamento può essere continuato per lunghi periodi ed è associato alla riduzione della frequenza degli attacchi acuti di gotta, alla risoluzione dei tofi e alla riduzione della disabilità. Nei pazienti con insufficienza renale non è necessario un adeguamento del dosaggio alla clearance della creatinina.

È importante considerare che quando viene iniziata una terapia con farmaci ipouricemizzanti è opportuno il monitoraggio periodico della concentrazione di urato di sodio nel siero (almeno 1 volta nei primi 6 mesi), in quanto un aggiustamento della dose si può rendere necessario; inoltre è preferibile non iniziare il trattamento con ipouricemizzanti in corso di un attacco gotoso acuto.

Trattamento dell'attacco gotoso acuto

L'efficacia del trattamento medico nel limitare la durata e l'intensità della crisi gotosa dipende in gran parte dalla precocità con cui viene instaurato; l'inizio del trattamento entro le prime 12-24 ore dall'insorgenza dei sintomi determina infatti una più rapida e completa risoluzione dell'attacco. Esso si basa essenzialmente sull'utilizzo di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori specifici della cicloossigenasi 2 (COX2) e della colchicina.

Farmaci anti-infiammatori non steroidei

I FANS sono efficaci nel trattamento della gotta acuta e di solito non presentano gravi effetti collaterali, tenuto conto del breve periodo di somministrazione che è di circa 7-10 giorni. Essi vanno utilizzati a dosaggio pieno nei primi giorni e somministrati fino alla risoluzione della crisi. Le controindicazioni formali al loro utilizzo sono essenzialmente la ridotta funzionalità renale (valori plasmatici di creatinina ≥ 2 mg/dl o clearance della creatinina ≤ 50 mL/min) e la presenza di una malattia ulcerativa peptica. Tra i FANS, quello tradizionalmente utilizzato nel trattamento della gotta è l'indometacina che ha un effetto benefico dell'indometacina compare nelle ore immediatamente seguenti la prima somministrazione e viene utilizzata alla posologia di 50 mg ogni 6-8 ore durante la prima giornata, fino ad un massimo giornaliero di 200 mg, anche se dosaggi più bassi possono essere sufficienti se l'attacco è di moderata entità. In realtà non ci sono differenze dimostrate in termini di efficacia tra i vari FANS e tutti possono essere utilizzati efficacemente nell'attacco gotoso acuto, inclusi gli inibitori selettivi della COX2, purché si tenga sempre in considerazione per ciascun paziente il rischio di complicanze gastrointestinali. L'utilizzo di gastroprotettori o la scelta di inibitori della COX2 riduce gli eventi avversi gastrointestinali, ma nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare gli inibitori della COX2 vanno comunque utilizzati con cautela.

Colchicina

Insieme ai FANS, anche la colchicina è una farmaco efficace per la riduzione dei sintomi nel trattamento dell'attacco acuto di gotta. Classicamente viene utilizzata al dosaggio massimo di 3 mg durante il primo giorno,, con riduzione della posologia nei giorni successivi, fino alla risoluzione dei sintomi, anche se è stato dimostrato che dosaggi più bassi hanno la stessa efficacia e sono gravati da una minore incidenza di effetti collaterali, in particolare vomito e diarrea. Uno schema posologico comunemente utilizzato prevede la somministrazione di 1,5 mg di colchicina all'esordio dell'attacco di gotta, seguito da 0,5 mg ogni ora per 6 ore.

Corticosteroidi

In caso di risposta non ottimale o ritardata ai FANS o se sussistono controindicazioni formali al loro utilizzo o in caso di controindicazioni all'utilizzo della colchicina, i corticosteroidi rappresentano una opzione terapeutica alternativa. La terapia corticosteroidea per via sistemica a basso dosaggio (5 mg giornalieri di equivalente prednisonico) ha una efficacia comparabile a quella dei FANS in termini di riduzione del dolore, ma frequentemente si assiste ad una ripresa dell'attacco acuto dopo la sospensione del trattamento, condizione che può condurre ad una corticoterapia prolungata. Inoltre il trattamento con corticosteroidi induce un aumento della frequenza e dell'intensità degli attacchi gottosi acuti, per cui in pratica è preferibile non utilizzare questo approccio se non nei casi per i quali le altre scelte terapeutiche sono effettivamente non utilizzabili.

L'impiego dei corticosteroidi per via intraarticolare è efficace nel controllare l'attacco acuto di gotta, ma trova un razionale solo quando non più di 2 articolazioni sono infiammate, anche se va considerata la possibilità dell'insorgenza o dell'aggravamento di una artrite acuta da precipitazione di microcristalli di corticosteroidi. Inoltre è di fondamentale importanza, prima di effettuare

una terapia corticosteroidea intra-articolare, escludere la presenza di una artrite infettiva, che può essere confusa con un attacco gottoso acuto o ne può essere associata.

Prospettive terapeutiche

La conferma che l'IL-1 gioca un ruolo chiave nella patogenesi dell'infiammazione gottosa ha portato a proporre l'utilizzo degli inibitori di IL-1 per il trattamento e la prevenzione degli attacchi acuti gottosi. Gli inibitori dell'IL-1 per i quali è stata valutata l'efficacia nel trattamento dell'infiammazione gottosa sono il canakinumab, un anticorpo monoclonale neutralizzante l'attività di IL-1 β , il rilonacept, una proteina di fusione solubile IL-1-recettore/Fc in grado di inibire IL-1 α e IL-1 β e l'anakinra, un antagonista ricombinante del recettore dell'IL-1 umana, già approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide.

Tutti hanno dato evidenza di essere efficaci sia nel trattamento degli attacchi gottosi acuti che nella prevenzione delle riacutizzazioni gottose indotte dall'avvio della terapia ipouricemizzante. Considerata la forte associazione della gotta con patologie come ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari, nefropatia cronica, diabete, che rappresentano una controindicazione relativa o assoluta all'utilizzo di FANS o dei corticosteroidi, nei pazienti con tali comorbidità l'inibizione dell'IL-1 potrebbe essere una valida alternativa. Non sono tuttavia disponibili dati riguardanti l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo di tali trattamenti per cui tale opzione terapeutica non è ancora disponibile nella pratica clinica corrente.

Profilassi

La colchicina a basso dosaggio giornaliero (1 mg) e i FANS sono utilizzati per la prevenzione e la riduzione della frequenza degli attacchi gottosi acuti. Quando un trattamento ipouricemizzante viene prescritto per la prima volta si ha un aumento del rischio di crisi gottose dovuto ad una variazione dei livelli di urato

sierico, determinato da una mobilitazione degli urati dai depositi tissutali. Prima di iniziare il trattamento ipouricemizante deve essere, quindi, utilizzata una terapia profilattica con colchicina al dosaggio di 0,5-1 mg al giorno o FANS fino a quando i livelli sierici di urato non abbiano raggiunto i range di normalità e non si siano verificati attacchi gottosi acuti per un periodo variabile da 3 a 6 mesi. Va sottolineato che durante tale periodo la sospensione del trattamento preventivo con colchicina può determinare la comparsa di un attacco gottoso. La durata del trattamento profilattico con FANS deve essere stabilita in base ad una valutazione del rapporto rischio/beneficio, considerati i possibili concomitanti fattori di rischio gastrointestinali, renali e cardiovascolari. In casi particolari di intolleranza a colchicina o eccessivo rischio legato all'utilizzo di FANS, i corticosteroidi a basso dosaggio somministrati per 3-6 mesi possono rappresentare una alternativa. La colchicina è efficace anche nel ridurre la frequenza di attacchi gottosi acuti e nei pazienti con gotta cronica. In realtà la colchicina a scopo preventivo se da un lato blocca la risposta infiammatoria acuta, non impedisce la deposizione tessutale dei cristalli di UMS che protrandosi nel tempo senza i concomitanti segni infiammatori, può portare alla formazione di tofi e alla distruzione articolare in maniera "inavvertita". Le possibili complicanze del trattamento a lungo termine con colchicina, più probabili nei pazienti con una insufficienza renale concomitante, sono rappresentate da nausea, diarrea, una forma di neuromiopia assonale, mielosoppressione, rabdomiolisi massiva nei pazienti in trattamento concomitante con statine o ciclosporina.

Alimentazione, stile di vita e gotta

L'educazione ad uno stile di vita corretto rappresenta un elemento fondamentale nel trattamento dei pazienti con gotta. Nei pa-

zienti iperuricemici del tutto asintomatici la prevenzione degli attacchi acuti di gotta può essere ottenuta, infatti, mediante l'adozione di uno stile di vita e di semplici accorgimenti che riducano i fattori di rischio. Le misure dietetiche antigottose sono di fatto raccomandate a tutti i soggetti iperuricemici, siano essi sintomatici o no. Diversi alimenti di consumo abituale sono stati imputati nell'incremento dell'iperuricemia, specialmente alimenti ricchi in purine (carne, pesce). Alimenti ricchi in grassi e proteine riducono l'escrezione urinaria di acido urico e ne favoriscono la precipitazione in cristalli di UMS. Numerosi studi hanno evidenziato che l'assunzione di alcool è associata ad un aumento del rischio di gotta, che è proporzionale alla quantità consumata. Tuttavia il rischio di gotta varia a seconda del tipo di alcool consumato. L'assunzione di vino in una quantità giornaliera di 120 ml non è associata ad un incremento del rischio di gotta; la birra è la bevanda alcolica associata a maggior rischio di sviluppare gotta, probabilmente per un effetto indipendente dall'alcool e dovuto all'alto contenuto purinico. Anche le bevande ad elevato contenuto di fruttosio sono causa di aumentato rischio di gotta. Al contrario, alcuni alimenti, come i derivati del latte, specialmente se a basso contenuto di grassi, sembrano avere un ruolo protettivo nello sviluppo della gotta. Tale effetto protettivo potrebbe essere dovuto alla presenza nel latte di particolari sostanze, come il glicomacropetide, che hanno un forte potere ipouricemizante. Il consumo di caffè è stato associato a una ridotta incidenza di gotta nella popolazione generale, ed è stato ipotizzato anche un ruolo protettivo svolto dalla vitamina C.

Va tuttavia ricordato che l'adozione di un regime dietetico corretto in molti casi non è sufficiente da solo a garantire la riduzione dei livelli di uricemia al di sotto dei valori soglia, per cui le misure igienico-dietetiche devono essere rivolte soprattutto al controllo delle eventuali comorbidità ed in particolare alla riduzione del sovrappeso, al tratta-

to dell'ipertrigliceridemia e dell'iperglicemia, ed al controllo di una eventuale concomitante ipertensione arteriosa sistemica, evitando i diuretici che favoriscono l'aumento dell'uricemia e favorendo per tali patologie l'utilizzo di altri farmaci, come i fenofibrati e il losartan, che hanno anche un effetto ipouricemizzante.

In generale, l'efficacia dei trattamenti farmacologici e non-farmacologici, possibilmente in associazione, risulta essere efficace nel trattamento a lungo termine dei pazienti con gotta cronica.

Lectture consigliate

- Klippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology*. Ed. Mosby, 1999 (cambiare con edizione nuova).
Kuntz D, Lioté F. *Goutte*. *Encycl Méd Chir (Edition Scientifiques et Médicales Elsevier, Paris)*. 14-270-A-10, 2003.

Test di autovalutazione

- Quale è la concentrazione di sovrassaturazione dell'urato di Sodio?
 - 6 mg/dl
 - 7 mg/dl
 - 8 mg/dl
 - 7.5 mg/dl
 - 6.5 mg/dl
- Quali delle seguenti citochine svolge un ruolo centrale nella patogenesi dell'accessorio gottoso?
 - IL-2
 - IL-6
 - IL-1
 - TGF Beta
 - IL-13
- Quale è la sede radiologica tipica delle erosioni gottose?
 - centrale
 - aree nude
 - extraarticolare
 - enteseale
 - cartilaginea

In breve

- L'ipericemia non è sinonimo di gotta e se asintomatica non sempre necessita di trattamento farmacologico.
- La terapia ipouricemizzante va utilizzata in caso di gotta sintomatica (attacchi acuti di gotta, gotta cronica tofacea), in presenza di fattori di rischio generali e specifici (valori particolarmente elevati di uricemia alterazioni radiografiche); una volta iniziata va seguita indefinitamente.
- La diagnosi di gotta è basata su dati clinici e di laboratorio; i valori di uricemia e uricuria sono utili per l'orientamento terapeutico.
- L'unico esame specifico per la diagnosi di gotta è la ricerca dei cristalli di UMS nel liquido articolare.
- Nei bambini, adolescenti o giovani adulti con storia di ipericemia e gotta vanno sospettate alterazioni enzimatiche ereditarie.
- L'educazione del paziente ad un appropriato regime dietetico e a un corretto stile di vita è parte integrante della terapia farmacologica della gotta.
- La colchicina e i FANS sono i farmaci di prima scelta per il trattamento dell'attacco acuto di gotta; gli attacchi acuti vanno trattati in maniera efficace per evitare il passaggio alla cronicità.
- L'allopurinolo è il farmaco ipouricemizzante di prima scelta; in caso di intolleranza o controindicazioni il febuxostat è una valida alternativa.

- Quale è la durata media di un accesso gottoso?
 - 8-16 ore
 - 1-3 giorni
 - 4-7 giorni
 - 10-14 giorni
 - > 20 giorni
- Quale dei seguenti farmaci può determinare aumento dell'uricemia?
 - diuretici tiazidici
 - diuretici dell'ansa
 - aspirina
 - tutti
 - nessuno

11.3 Malattia da deposizione di cristalli di calcio pirofosfato

Riccardo Meliconi, Lia Pulsatelli

La malattia da deposizione di cristalli di pirofosfato di Ca (Calcium pyrophosphate deposition disease - CPPD) è costituita da una serie di entità cliniche tutte caratterizzate dalla deposizione di questi cristalli in vari compartimenti dell'articolazione (e non in altri tessuti dell'organismo):

- cartilagine ialina
- fibrocartilagine (più frequentemente di quella ialina) (Figura 11.8, 11.9).
- membrana sinoviale
- capsula articolare



Figura 11.8 – Depositi di CPPD nel menisco laterale e mediale del ginocchio destro del paziente della fig 11.10. Notare la quasi completa estrusione del menisco laterale.

- tessuti periarticolari (tendini, legamenti, entesi, borse).

La malattia da CPPD è stata descritta con numerosi nomi:

- condrocalcinosi, artropatia da pirofosfato, pseudogotta, gotta da pirofosfato.

Epidemiologia

Esiste una forma familiare di malattia da CPPD: ne sono state individuate circa 100



Figura 11.9 – Radiografia della mano del paziente della fig 11.10. Freccia = calcificazioni nella membrana sinoviale e capsula articolare della III MCF sede della artrite acuta. Punta di freccia = calcificazione nel legamento triangolare del polso (fibrocartilagine).

famiglie distribuite nei cinque continenti. La forma sporadica è prevalente nell'età anziana e nel sesso femminile anche se questi ultimi dati non sono stati confermati da tutti gli autori. Tutti gli studi di prevalenza si sono sempre basati sui soli dati radiologici. Per quanto riguarda la presenza dei depositi di cristalli di CPPD nelle cartilagini di ginocchio, essa è stata documentata in circa il 10% della popolazione oltre 65 anni di età e in circa il 60% dei pazienti in attesa di intervento di artroprotesi.

Classificazione e quadro clinico

Vi sono alcune condizioni demografiche e patologiche che sono sicuramente associate alla malattia da CPPD: pregresso trauma articolare, invecchiamento, osteoartrite, iperparatiroidismo, emocromatosi, ipomagnesemia, ipofosfatasi. Altre associazioni sono meno certe: ocronosi, morbo di Wilson, sindrome da ipermobilità, meniscectomia, gotta ed altre.

I pazienti con malattia da CPPD possono essere asintomatici (reperto casuale di condrocalinosi in radiografie eseguite per altri motivi) oppure presentare:

- artrite acuta (pseudo gotta)
- artropatia cronica.

Gli attacchi di pseudogotta costituiscono una delle cause più comuni di mono- o oligoartrite in età geriatrica. Si possono manifestare nelle grandi e nelle piccole articolazioni (**Figura 11.10**). Questi attacchi possono essere precipitati da traumi anche chirurgici, malattie acute quali infarto miocardico, ictus, polmonite e, da notare, somministrazione intraarticolare di acido ialuronico (usato per la terapia dell'osteoartrite). L'esordio della sintomatologia è improvviso o comunque molto rapido con comparsa di intenso dolore, tumefazione, calore ed arrossamento (pseudogotta) della articolazione colpita ed eventualmente dei tessuti circostanti. L'artrite, se non trattata, può perdurare fino a 10 giorni e anche più con tendenza a recidivare.

L'artropatia cronica si manifesta con ca-



Figura 11.10 – Artrite acuta della III metacarpofalangea (MCF) (pseudogotta). Da notare l'edema sottocutaneo diffuso.

ratteristiche molto simili a quelle dell'osteoartrite in circa il 50% dei casi. In questo caso frequentemente i cristalli di pirofosfato di Ca coesistono con cristalli di idrossiapatite. Da notare che i cristalli di fosfato basico di Ca sono stati ritrovati in tutti i casi di OA end-stage (all'impianto della protesi). Nella CPPD cronica con OA, vi è spesso interessamento di articolazioni raramente colpite in corso di osteoartrite primaria quali: polsi, metacarpofalangee, gomiti e spalle. In questi pazienti possono poi anche manifestarsi attacchi di artrite acuta (pseudogotta).

In circa il 10% dei pazienti, può manifestarsi una artropatia poliarticolare simmetrica con caratteri infiammatori, simile all'artrite reumatoide.

Possono essere presenti tenosinoviti con conseguente comparsa di sindrome del tunnel carpale o rotture tendinee.

In donne anziane la malattia da CPPD può portare a severe manifestazioni distruttive in ginocchia, anche, spalle simili all'artropatia neurogenica o all'artropatia distruttiva da deposizione di cristalli di idrossiapatite.

I depositi di pirofosfato di Ca possono interessare il rachide (dischi intervertebrali, legamento giallo, articolazioni sacroiliache) con conseguente lombalgia acuta e progressiva limitazione della mobilità della colonna (forma simil-spondilite anchilosante).

Infine raramente può essere presente una sintomatologia caratterizzata da cervicgia acuta e da calcificazioni attorno al dente dell'epistrofeo (la sindrome del dente incoronato).

Laboratorio e reperti strumentali

Artrite acuta: da eseguire esame del liquido sinoviale per ricerca di microcristalli + esame colturale. Frequente elevazione degli indici di flogosi (VES e PCR). Nell'artrite cronica può essere presente modesta anemia e lieve elevazione degli indici di flogosi.

L'indagine strumentale fondamentale è quella radiologica convenzionale.

Il tipico aspetto radiologico della condrocalcinosi è costituito da deposizioni lineari o granulari nella cartilagine ialina o fibrocartilagine: le localizzazioni più frequenti sono alle ginocchia (Figura 11.8), alle mani (nel legamento triangolare) (Figura 11.9), anche, caviglie, sinfisi pubica.

Le articolazioni che presentano depositi da condrocalcinosi mostrano spesso alterazioni simili a quelle dell'osteoartrite; inoltre in sedi atipiche come le metacarpofalangee possono essere presenti: appiattimento delle teste metatarsali, osteofiti ad uncino, pseudo cisti subcondrali.

Etiologia e patogenesi

Le patologie articolari da deposizione di cristalli di calcio [pirofosfato diidrateo (CPP) e fosfato basico (BCP)] sono caratterizzate da eccesso di accumulo di questi cristalli nei tessuti articolari e periaorticolari.

La formazione dei cristalli di calcio a livello della cartilagine articolare è sicuramente un evento multifattoriale: è stata osservata una associazione tra CPPD e un "single nucleotide polymorphism (SNP)" del gene ANKH (progressive ankylosis protein homolog) e due SNPs del gene HFE (emocromatosi ereditaria). Una volta formati i cristalli si depositano sullo strato medio della cartilagine, ma possono ritrovarsi anche nei tendi-

ni, nei legamenti, nella membrana sinoviale e nella capsula articolare. Gli eventi precoci che presumibilmente si associano alle alterazioni della calcificazione cartilaginea possono essere così schematizzati:

- modulazione del fenotipo condrocitario in senso "ipertrofico": i condrociti ipertrofici (che si trovano fisiologicamente nella cartilagine di accrescimento) sono caratterizzati dalla capacità di produrre elevate quantità di collagene X, fosfatasi alcalina e MMP-13, tutti fattori che promuovono la calcificazione.
- modificazioni della matrice cartilaginea: la matrice pericellulare condrocitaria presenta frammentazione delle fibre di collagene II, aumento delle fibre di collagene I, aumento del collagene X e dei proteoglicani a basso peso molecolare (es.: decorina) e dei fosfolipidi. Tali alterazione promuovono la deposizione dei cristalli di calcio e la mineralizzazione della matrice.
- modificazioni dell'espressione di enzimi della famiglia delle transglutaminasi (TG). Queste sono enzimi che inducono modificazione post-traslaionali delle proteine alterandone così la loro struttura o la funzione. La capacità di modificare le proteine della matrice extracellulare cartilaginea aumentando i crosslinks, l'aumentata espressione a livello della matrice pericellulare, l'evidenza che quando l'attività della TG è inibita la formazione dei cristalli risulta soppressa, rappresentano tutte caratteristiche che ne implicano un ruolo nella patogenesi delle anomalie della calcificazione cartilaginea.

Il trasporto di pirofosfato inorganico (PPi) dallo spazio intra- a quello extra-cellulare avviene attraverso l'intervento della proteina multipass di membrana ANK. I livelli extracellulari di PPi sono aumentati dal TGF β e diminuiti da IL-1 β e IGF-1.

I condrociti a riposo rilasciano ATP che è idrolizzato dall'enzima ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase (ENPP1) a produrre PPi, il cui livello nel liquido sinovia-

le è un determinante chiave nella sintesi dei cristalli CPP. Inoltre, i condrociti sotto stress biomeccanico e/o infiammatorio secernono maggiori quantità di ATP favorendo quindi la produzione di PPi (**Figura 11.11**).

I cristalli si formano nella cartilagine pericellulare e possono agire direttamente sui condrociti: è nota la capacità dei cristalli di CPP di indurre il rilascio della metalloproteasi (MMP)-3, di collagenasi, stromelisina e di ossido nitrico (NO) da parte dei condrociti. Recentemente è stato osservato che il rilascio di NO da parte dei condrociti avviene tramite attivazione di particolari recettori di membrana chiamati Toll Like Receptor (TLR) e in particolare del TLR2.

I cristalli che si formano nella cartilagine possono poi essere rilasciati nel liquido sinoviale e interagire con le cellule della membrana sinoviale, via TLR o fagocitosi, innescando l'attivazione infiammatoria e inducendo tutti gli aspetti caratteristici della "pseudogotta".

Tale artrite è mediata dall'attivazione dell'infiammasoma NALP3.

L'interazione dei cristalli di calcio con le cellule immunocompetenti include anche l'induzione della secrezione di IL-1, del TNF e di IL-8 da parte dei monociti, di IL-6 da parte dei sinoviociti, la proliferazione dei fibroblasti, la produzione di prostaglandina E_2 e di MMPs (**Figura 11.12**) e l'inibizione dell'apoptosi dei neutrofili.

Questi effetti sono dovuti all'interazione diretta dei cristalli con le cellule, oppure mediata dall'adsorbimento delle immunoglobuline di classe IgG sulla superficie del cristallo.

La presenza dei cristalli nei tessuti articolari induce, amplifica e perpetua i processi degenerativi essenzialmente secondo due vie: a) interagendo direttamente con le cellule competenti (es.: condrociti e sinoviociti) e inducendo il rilascio di mediatori del danno come MMPs, prostaglandine, NO; b) stimolando il rilascio di citochine, chemochine, fattori

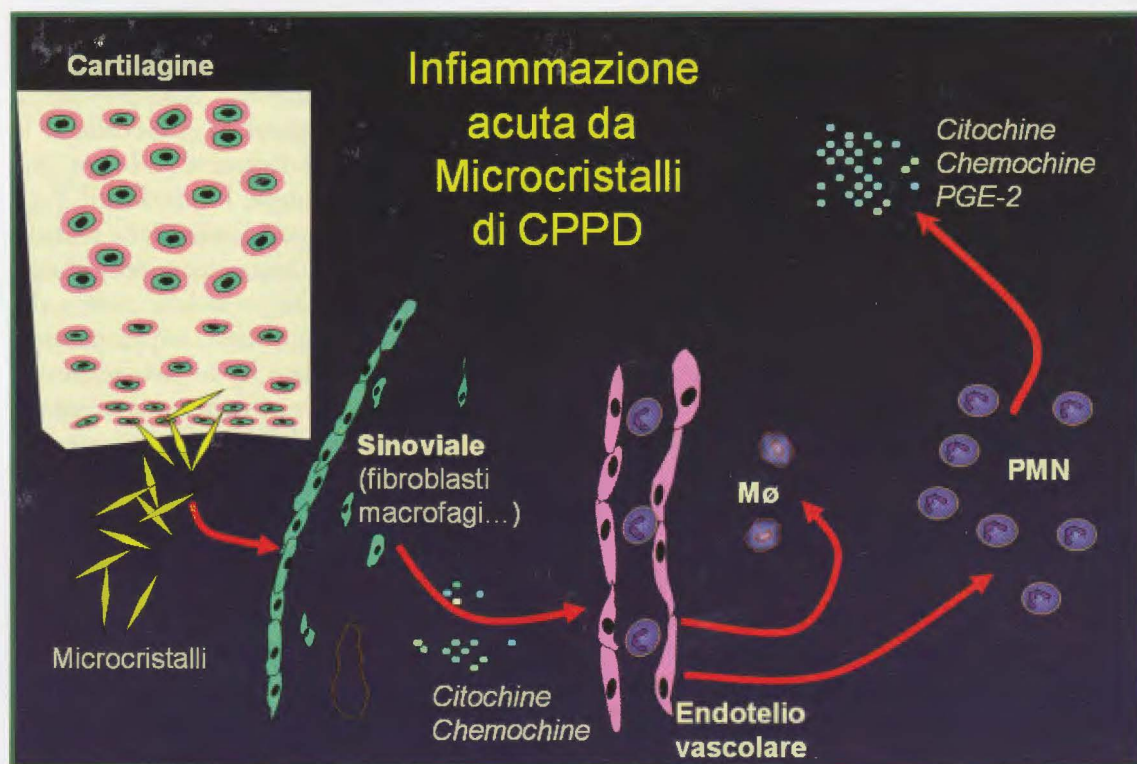


Figura 11.11 – Alterazioni del metabolismo del pirofosfato inorganico (PPi) nella patogenesi della CPPD.

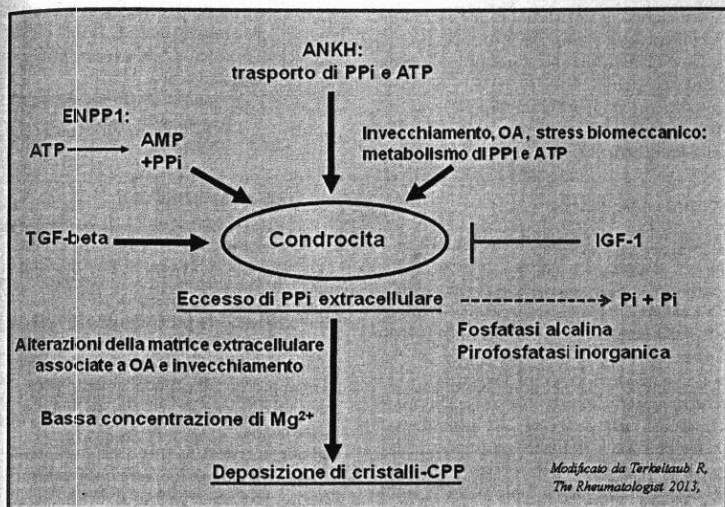


Figura 11.12 – Schema patogenetico della artrite acuta da deposizione di CPP.

solubili che amplificano e supportano i processi che determinano il danno dei tessuti.

Diagnosi

La diagnosi definitiva può essere raggiunta con la dimostrazione di cristalli di CPP nel tessuto o nel liquido sinoviale (analisi chimica o fisica dei cristalli ottenuti) con l'identificazione dei cristalli alla microscopia a luce polarizzata.

Utile ma non definitiva la presenza delle tipiche calcificazioni cartilaginee alla radiografia o ecografia.

Diversi elementi possono aiutare a differenziare l'artrite cronica da CPPD dalla osteoartrite:

1. localizzazioni inusuali: polso, MCF, gomito, spalla.
2. aspetti radiografici quali riduzione della rima articolare radio-carpica o femoro-rotulea.
3. formazione di cisti subcondrali

4. severità della degenerazione articolare

5. formazione di osteofiti

6. calcificazioni tendinee (tendine di Achille, del tricipite, degli otturatori).

Terapia

Non esiste una terapia (come nella gotta) che possa rimuovere o ridurre la deposizione dei cristalli di CPP. Negli attacchi acuti possono essere utilizzati:

In breve

- Considerare sempre la pseudogotta in caso di mono- o oligo-artrite acuta in donne anziane.
- Effettuare sempre l'analisi del liquido sinoviale (ricerca cristalli + es. colturale) in tutti i casi di artrite acuta (ovviamente nei casi in cui sia presente versamento sinoviale).
- In caso di sospetta condrocalcinosi effettuare sempre la radiografia delle mani e delle ginocchia.

- artrocentesi + infiltrazioni intraarticolari con corticosteroidi, FANS o Coxib
 - Colchicina (utile anche nella profilassi di attacchi acuti)
 - Corticosteroidi per via sistemica.
- La terapia delle forme con OA è quella della osteoartrite.

Lettere consigliate

Terkeltaub R New Insights into CPPD, The Rheumatologist 2013, 7: 49-51.

Abhishek A, Doherty M. Pathophysiology of articular chondrocalcinosis—role of ANKH Nat Rev Rheumatol 2011, 7: 96-104.

Zhang W, Doherty M, Bardin T, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, Leeb BF, Perez-Ruiz F, Pimentao J, Punzi L, Richette P, Sivera F, Uhlig T, Watt I, Pascual E. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. Ann Rheum Dis 2011, 70: 563-70.

Zhang W, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, Leeb BF, Perez-Ruiz F, Pimentao J, Punzi L, Richette P, Sivera F, Uhlig T, Watt I, Bardin T. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. Ann Rheum Dis 2011, 70: 571-5.

Test di autovalutazione

1. Nella artite acuta da CPPD (pseudogotta) i cristalli presenti nel liquido sinoviale provengono da:
 - a. sangue
 - b. cartilagine
 - c. osso subcondrale
 - d. tendini
 - e. da nessuno dei precedenti
2. L'artropatia cronica da CPPD è più frequente in:
 - a. giovani maschi
 - b. bambini
 - c. donne anziane
 - d. donne adolescenti
 - e. in tutte le precedenti

3. Nella terapia della pseudogotta si utilizzano
 - a. FANS
 - b. colchicina
 - c. corticosteroidi
 - d. artrocentesi + infiltrazioni intraarticolari
 - e. tutti i precedenti

Glossario

Metalloproteasi (MMPs): sono una famiglia di enzimi zinco e calcio dipendenti che operano una specifica attività proteolitica su gran parte dei costituenti della matrice extracellulare. Le MMPs risultano coinvolte in numerosi processi di rimodellamento tissutale associati alla crescita ed allo sviluppo e a varie patologie.

Ossido nitrico (NO): è una specie chimica reattiva di natura radicalica centrata sull'azoto; rappresenta uno dei più potenti mediatori biochimici agendo come un importante messaggero intra- ed inter-cellulare regolando numerosissime funzioni fisiologiche e patologiche. Svolge un'importante funzione nell'ambito dei processi infiammatori e di quelli correlati allo stress ossidativo.

Toll-like receptors (TLR): la famiglia dei TLR rappresenta una famiglia di recettori espressi su vari tipi cellulari, identificati recentemente, capaci di riconoscere profili molecolari microbici altamente conservati (denominati **Pathogen-associated molecular patterns-PAMP**), e assume un ruolo particolarmente rilevante nel mediare l'interazione delle cellule dell'immunità innata (macrofagi, polimorfonucleati ecc.) con i costituenti molecolari dei patogeni stessi. I TLRs possono riconoscere anche ligandi autogeni contribuendo al processo infiammatorio di varie patologie reumatiche.

11.4 Malattia da deposito di cristalli di idrossiapatite

Antonio Spadaro

Definizione

Rappresenta una patologia legata alla deposizione di idrossiapatite (IA), cristallo di fosfato basico di calcio, a livello delle strutture articolari e periarticolari, che può presentarsi con quadri di periartrite calcifica, sinovite acuta, artrosi o artropatie destruenti.

Epidemiologia

Gli studi che hanno analizzato l'impatto epidemiologico di questa patologia sono limitati. Considerando genericamente le calcificazioni della spalla, viene riportata una prevalenza del 2.7%, con un picco nella III decade di età, particolarmente nelle donne, con una rilevanza clinica solo nel 34-45% dei casi. Al contrario le artropatie destruenti sono più rare e colpiscono soprattutto gli anziani (>70 anni) e il sesso femminile (90%). Infine, anche se i cristalli di IA sono riportati nel 30-60% dei liquidi sinoviali di pazienti artrosici, la reale prevalenza dei depositi intra-articolari non è definita.

Eziopatogenesi

L'IA, insieme all'octacalcio fosfato, al tricalcio fosfato e al magnesio whitlockite, fa parte dei cristalli di fosfato basico di calcio e rappresenta il principale costituente minerale delle ossa e dei denti. Può accumularsi a livello di calcificazioni ectopiche in vari distretti (placca aterosclerotica, linfonodi, sottocute dei pazienti con sclerosi sistemica o dermatomiosite etc.) comprese le strutture articolari e periarticolari. Anche se l'eziologia è largamente sconosciuta, la deposizione potrebbe

intervenire per una predisposizione genetica in presenza di fattori locali come il trauma, l'ischemia e la necrosi dei tendini che portano a una trasformazione del tessuto tendineo in tessuto fibrocartilagineo con successiva deposizione di cristalli di IA da parte dei condrociti. L'attacco acuto dipenderebbe dalla liberazione dei cristalli ad azione flogogena nelle aree limitrofe più vascolarizzate.

L'associazione frequente dei cristalli di fosfato basico di calcio con quadri di artrosi solleva implicazioni di carattere patogenetico, non ancora del tutto chiarite, riguardo il ruolo causale o di semplice epifenomeno di questi cristalli nel determinismo del danno cartilagineo. Per spiegare l'associazione fra l'artrosi e i cristalli contenenti calcio è stato ipotizzato che esista un circuito di amplificazione dove la deposizione di cristalli può essere favorita dalle alterazioni tissutali che accompagnano l'artrosi, aggravandole ulteriormente attraverso vie meccaniche o infiammatorie, dove i cristalli, fagocitati da sinoviociti e condrociti, sarebbero in grado di stimolare la produzione di metalloproteasi e sopprimere la produzione dei loro inibitori. Un'altra ipotesi suggerisce che i cristalli di calcio sono marker di differenti alterazioni tissutali che accompagnano l'artrosi, riflettendo quelli di apatite una risposta atrofica ad un insulto articolare, al contrario di quelli di pirofosfato di calcio che sarebbero responsabili di una risposta ipertrofica.

Quadro clinico

L'evidenziazione nel liquido sinoviale dei cristalli di IA e la loro associazione con mani-

festazioni periarticolari o articolari risale agli anni '60-'70. La localizzazione periarticolare più frequente è a livello della spalla, seguita dall'anca, dal ginocchio, dal gomito dal polso e dalla caviglia. La periartrite calcifica può essere asintomatica e rappresentare un reperto radiologico casuale, oppure può estrinsecarsi clinicamente in una forma acuta o cronica. La forma acuta, a volte preceduta da eventi microtraumatici, è caratterizzata da dolore improvviso, severo, con tumefazione, rossore e calore della regione interessata e limitazione dei movimenti. Perdura per alcuni giorni e tende a risolversi lentamente nell'arco di 2-3 settimane anche se può evolvere nella spalla "congelata". È probabilmente dovuta alla reazione infiammatoria conseguente alla liberazione di cristalli da un deposito calcifico nei tessuti adiacenti periarticolari. A volte è possibile aspirare un liquido gessoso contenente i cristalli di IA. Questa forma clinica deve essere distinta dalla gotta, dalla pseudogotta o da una forma settica. Nelle forme croniche è difficile definire il contributo dei depositi calcifici alle manifestazioni cliniche caratterizzate da un dolore più o meno intenso che può interferire con il riposo notturno e limitare i movimenti. In queste forme la deposizione dei cristalli può essere sospettata solo dall'evidenza radiografica di materiale calcifico.

Le manifestazioni cliniche legate ai depositi intra-articolari di IA comprendono quadri di sinovite acuta che sono rari e colpiscono soggetti relativamente giovani. A volte il deposito intra-articolare deriva dalla rottura di un deposito presente in una borsa comunicante con l'articolazione stessa. Un'associazione frequente è la presenza di cristalli di fosfato basico di calcio con quadri di artrosi. La presenza dei cristalli di apatite, isolata (31%) o in associazione con quelli di pirofosfato (16%), nella gonartrosi correla con una maggiore degradazione cartilaginea, con un'evoluzione più aggressiva della malattia e con versamenti più abbondanti, suggerendo che i cristalli di calcio possano avere un ruolo attivo nella riacutizzazioni che caratterizzano l'artrosi.

L'artropatia destrutturante, più rara, è denominata anche "Milwaukee shoulder", sebbene il ginocchio, l'anca, il gomito e altre articolazioni possano essere interessate. Ha un esordio lento e ingravescente, inizialmente a livello dell'arto dominante (nel 60% l'interessamento è bilaterale). Il dolore è presente a riposo e con il movimento, accompagnato da rigidità, da limitazione della mobilità attiva e passiva (nelle fasi avanzate), da tumefazione, a volte con soffiatura emorragica sottocutanea o igroma dell'articolazione acromio-claveare (segno di Geyser) con ipotrofia muscolare della regione della fossa sopra e sottospinosa, da instabilità articolare fino alla sublussazione. L'artrocentesi rivela un liquido sinoviale abbondante, xantocromico o ematico. È associata nelle fasi avanzate con un danno esteso dei tessuti periarticolari (rottura della cuffia dei rotatori) e dei capi articolari (erosioni corticali a livello delle inserzioni della cuffia dei rotatori, con alterazioni degenerative e calcificazioni). L'evoluzione in genere porta dopo 1-2 anni a una stabilizzazione del quadro clinico senza ulteriore progressione del danno radiologico. Le alterazioni distruttive in corso di artropatia da IA devono essere distinte da quelle in corso di artrite reumatoide, di osteonecrosi (in genere monolaterali) e di artropatia di Charcot (presenza di deficit neurologici).

La deposizione di cristalli di apatite può essere associata a malattie del connettivo (sclerosi sistemica, dermatomiosite, lupus eritematoso sistemico, connettivite mista), insufficienza renale in trattamento emodialitico, calcinosi tumorale idiopatica, osteocondromatosi, fibrodiplosia ossificante progressiva, ipercalcemia, malattie neurologiche (coma prolungato, traumi cranici, paraplegia, emiplegia), farmaci (iniezioni locali di triamcinolone esacetone, ipervitaminosi D).

Esami di laboratorio

L'analisi del liquido sinoviale evidenzia caratteristiche non spiccatamente infiammatorie

(conta leucocitaria $<1000/\text{mm}^3$ con predominanza di elementi mononucleari) diversamente da quanto si riscontra nelle artropatie microcristalline o nelle forme settiche. L'identificazione dei cristalli di IA è difficile perché i cristalli di fosfato basico di calcio sono di dimensioni piccolissime e inferiori al potere di risoluzione del microscopio ottico (come elementi isolati la loro osservazione è impossibile) e non sono birifrangenti (il microscopio a luce polarizzata non permette la loro identificazione). Sono visibili solo se in ammassi con l'aspetto di monete scintillanti, oppure se il liquido sinoviale è trattato con rosso di alizarina, che si lega ai depositi di calcio. Questa tecnica è altamente sensibile ma poco specifica e permette di definire solo la presenza di calcio nel materiale cristallino, ma non la composizione né la tipologia dei cristalli in esame, che necessita di tecniche analitiche di diffrazione ai raggi-x o di spettroscopia infrarossa. L'identificazione dei cristalli di IA è possibile anche mediante la microscopia elettronica, in trasmissione o a scansione, o mediante tecniche semiquantitative con l'impiego di un bifosfato, che tuttavia non rappresentano metodiche utilizzabili nella comune pratica clinica.

Esami strumentali

La radiologia tradizionale è sufficiente per evidenziare la presenza di materiale calcifico che può andare incontro a modificazioni di dimensione e di aspetto durante il decorso delle forme acute periarticolari. Infatti l'aspetto della calcificazione prima (densa, a margini netti), durante (lanuginosa, a margini irregolari) e dopo (riduzione delle dimensioni, a volte fino alla scomparsa) l'attacco acuto, è patognomonico. I depositi di fosfato basico di calcio, quando le loro dimensioni sono sufficienti per renderli evidenziabili, possono essere distinti radiologicamente da quelli di pirofosfato per l'aspetto nummulare piuttosto che lineare. Le altre metodiche di imaging come l'ecografia, la risonanza magnetica nucleare e la tomografia compu-

terizzata possono evidenziare le calcificazioni prima che queste si evidenzino radiologicamente. In particolare l'ecografia e la risonanza sono utili per evidenziare le lesioni delle strutture periarticolari.

Nell'artropatia destruttrice della spalla si può osservare una risalita della testa omerale con sclerosi subcondrale, restringimento della rima con possibile danno strutturale osseo che si estende all'acromion, al processo coracoide e al terzo distale della clavicola.

Diagnosi

La diagnosi si basa sul quadro clinico, sull'analisi del liquido sinoviale per l'identificazione dei cristalli e sull'evidenziazione strumentale dei depositi calcifici o del danno articolare nelle forme destruttrici.

Terapia

La presenza asintomatica di depositi calcifici non giustifica alcun trattamento.

Nelle forme periarticolari e articolari è indicato l'uso di FANS o colchicina, l'aspirazione dei depositi calcifici periarticolari o le artrocentesi evacuative, l'irrigazione con soluzione fisiologica.

L'iniezione di corticosteroidi per uso locale è controversa per la possibilità di favorire ulteriori calcificazioni o rottura dei depositi.

Il trattamento chirurgico è riservato ai pazienti che non rispondono adeguatamente al trattamento conservativo o con limitazioni funzionali irreversibili. Nelle forme di periartrite calcifica si può ricorrere alla rimozione dei depositi per via artroscopica o chirurgica. Nelle forme destruttrici articolari può essere giustificata l'artroscopia (permette il lavaggio e la pulizia dell'articolazione, la sinoviectomia e l'esecuzione di interventi per correggere l'eventuale dislocazione del capo lungo del bicipite brachiale), l'artroplastica o resection interposition arthroplasty (consiste in un'ampia sineviectomia seguita da un rimodellamento della testa omerale) e la prote-

sizzazione (indicata nelle forme evolute e con gravi alterazioni anatomiche).

Letture consigliate

- Doherty M, Dieppe P. Crystal-related arthropathies. In Klippel. Dieppe PA. editors. *Rheumatology*, 2nd ed. Mosby, 1998, 8.13.1-13.6.
- McCarthy GM. Apatite deposition diseases. In Klippel Dieppe PA. editors. *Rheumatology*, 2nd ed. Mosby, 1998, 8.17.1-17.8.
- Reginato AJ, Reginato AM. Disease associated with deposition of calcium pyrophosphate or hydroxyapatite. In: Ruddy S, Harris ED jr, Sledge CB, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2001, 1377-90.
- Nalbant S, Martinez JA, Kitumnuaypong T, Clayburne G, Sieck M, Schumacher HR. Synovial fluid features and their relations to osteoarthritis severity: new findings from sequential studies. *Osteoarthritis Cartilage*, 2003, 11:50-4.
- Epis O, Viola E, Bruschi E, Benazzo F, Montecucco C. Milwaukee shoulder syndrome (artropatia deostruente apatite-associata): aspetti terapeutici. *Reumatismo*, 2005; 57:69-77.

Test di autovalutazione

- La malattia da deposito di IA a livello articolare può presentarsi con quadri di:
 - artropatie destruenti
 - sinovite acuta
 - artrosi
 - tutte le precedenti
- Quale articolazione è più colpita dall'artropatia destrutrice da IA?
 - la spalla

In breve

- La malattia da deposito di IA può presentare un'ampia variabilità clinica da quadri silenti a forme gravemente destruenti.
- La conferma diagnostica è consentita dal riscontro di cristalli di idrossiapatite nel liquido sinoviale.

- la colonna lombare
 - il polso
 - la caviglia
- Quale colorazione permette di evidenziare i cristalli di IA?
 - rosso di alizarina
 - May-Grünwald-Giemsa
 - Giemsa
 - Wright
 - Le manifestazioni radiologiche più caratteristiche della malattia da deposito di IA sono:
 - le calcificazioni
 - i sindesmofiti
 - gli osteofiti
 - nessuna delle precedenti
 - La deposizione di cristalli di apatite può essere associata a:
 - sclerodermia
 - insufficienza renale in trattamento emodialitico
 - iniezioni locali di triamcinolone esacetone
 - tutte le precedenti

11.5 L'artrosi

Florenzo Iannone, Simone Perniola, Giovanni Lapadula

Definizione

Il livello di complessità di una malattia è in rapporto inverso al grado di comprensione dei suoi meccanismi fisiopatogenetici e si riflette nella difficoltà di formularne una definizione. L'artrosi (OA) rappresenta certamente un prototipo di patologia complessa: nonostante i numerosi tentativi, a tutt'oggi non esiste una definizione soddisfacente. Essa può essere più descritta che definita. Risale al 1994 (Workshop on New Horizons in Osteoarthritis) una delle ultime definizioni ufficiali, secondo la quale l'artrosi può essere considerata come *"un insieme di malattie distinte, ma parzialmente sovrapposte che possono avere differenti etiologie, ma che hanno simili manifestazioni biologiche, morfologiche e cliniche. Il processo non coinvolge solo la cartilagine, ma colpisce l'intera articolazione, incluso l'osso subcondrale, i legamenti, le capsule, la membrana sinoviale e i muscoli periarticolari"*. Del tutto simile è la definizione riportata da Moskowitz: egli definisce l'artrosi come *"il risultato di eventi meccanici e biologici che destabilizzano l'equilibrio tra sintesi e degradazione dei condrociti, matrice extracellulare ed osso subcondrale. Sebbene possa essere legata a molteplici fattori (genetici, evolutivi, metabolici e traumatici), l'artrosi è una malattia che colpisce tutti i tessuti dell'articolazione diartrodale. Essa si manifesta per modificazioni morfologiche, biochimiche, molecolari e biomeccaniche a carico delle cellule e della matrice, con conseguente rammolimento, fibrillazione, ulcerazione e perdita della cartilagine articolare, sclerosi ed eburnizzazione dell'osso subcondrale,*

osteofiti e cisti subcondrali. Quando clinicamente evidente, l'artrosi è caratterizzata da dolore articolare, impotenza funzionale, crepitii e grado variabile di infiammazione senza effetti sistemici".

Classificazione

L'artrosi è distinguibile in 2 forme: artrosi primaria (idiopatica) e artrosi secondaria a cause metaboliche, anomalie anatomiche, traumi o artropatie infiammatorie (Tabella 11.3).

Epidemiologia

La valutazione di incidenza e prevalenza globale dell'artrosi è resa notevolmente complessa dalla frequente dissociazione clinico-radiologica a causa della quale possono essere osservati casi clinicamente oligosintomatici ma con reperto radiologico ed anatomico di artrosi avanzata e, secondariamente, dalla presenza di definiti subsets di coinvolgimento articolare con il riscontro di forme di artrosi che colpiscono prevalentemente, se non esclusivamente, il ginocchio (gonartrosi), l'anca (coxartrosi), il rachide (spondilartrosi), la mano. L'estrema variabilità clinica che ne consegue ha determinato, soprattutto fra gli studiosi europei, lo sviluppo di studi epidemiologici mirati alla valutazione di un singolo tipo di artrosi, rendendo oltremodo difficile valutare globalmente l'impatto della malattia.

L'artrosi è certamente la più comune delle malattie dell'apparato muscolo scheletrico.

Tabella 11.3 - Classificazione dell'artrosi.

Primaria (Idiopatica)
Articolazioni periferiche
Rachide
Articolazioni interapofisarie
Articolazioni intervertebrali
Subsets
Artrosi generalizzata
Osteoartrite erosiva
Artropatia iperostotante dismetabolica
Condromalacia della rotula
Ereditaria (mutazioni genetiche del collagene tipo II)
Secondaria
Trauma
Acuto
Cronico (occupazionale, sport)
Artropatie
Localizzate (fratture, infezioni)
Diffuse (poliartrite)
Disordini metabolici sistemici od endocrini
Ocronosi (alcatpnuria)
Malattia di Wilson
Emocromatosi
Malattia di Kashin-Bek
Acromegalia
Iperparatiroidismo
Artropatia da microcristalli
Calcio pirofosfato (pseudogotta)
Fosfato di calcio
Monourato di sodio (gotta)
Tetrapia steroidea intraarticolare
Disordini neurologici (artropatia di Charcot)
Tabes dorsale
Diabete mellito
Miscelanea
Displasia ossea (displasia epfisaria multipla, acondroplasia)
Malattia da congelamento

Si calcola che, in media, il 15.1% della popolazione degli USA sia affetta da problemi osteoarticolari classificabili come artrosi (National Health Interview Survey - NHIS 1989-1991) mentre in Italia coinvolge 4 milioni di persone, circa il 12,2% della popolazione (Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2009-2010).

La prevalenza dell'OA aumenta con il progredire dell'età. La maggior parte delle persone oltre i 65 anni d'età lamenta un problema riferibile all'artrosi. La prevalenza corretta per l'età è più alta nelle donne che negli uomini e, negli Stati Uniti, è maggiore fra i non Ispanici; non vi è differenza fra bianchi e persone di colore, mentre la frequenza è minore fra gli Asiatici. La prevalenza dell'OA è invece maggiore fra i soggetti con massa corporea maggiore di 25 Kg/m².

L'impatto sociale dell'OA è grande e può essere stimato a partire dalle disabilità e dai costi sociali che ne conseguono. Globalmente si stima che almeno il 3% della popolazione abbia una limitazione della propria attività lavorativa conseguente all'impegno articolare, sebbene si debba dire che queste percentuali non hanno una distribuzione omogenea nelle differenti classi d'età, essendo sicuramente maggiori nelle età più avanzate. I costi in termini economici derivano tanto dalla perdita di giornate lavorative (i lavoratori affetti da OA sono più propensi ad assentarsi sul lavoro di 1.5-2 volte in più dei lavoratori non affetti) con una perdita stimata di 10 miliardi di dollari l'anno (contro i 5 miliardi di dollari l'anno per l'asma o i 18 miliardi di dollari per anno per l'ipertensione), dalla perdita di capacità lavorativa stimata tra i 700 e 7000 dollari l'anno per lavoratore e, infine, dai costi nella sanità da ricoveri, visite ambulatoriali, esami diagnostici e di controllo, farmaci, trattamento chirurgico, assistenza, riabilitazione e trattamenti alternativi con una stima di spesa di circa 5 mila dollari l'anno per paziente e 185 miliardi di dollari l'anno per assistenza medica negli USA contro gli 8 mila euro l'anno per paziente e spesa del SSN di 3,2 miliardi di euro in Italia.

I due più grandi studi di prevalenza dell'artrosi, oltre al NHIS (condotto tra il 1989 e il 1991), sono stati condotti negli USA e si tratta del National Health Examination Survey (NHES) del biennio 1960-1962 e del I National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-I), condot-

to dal 1971 al 1975. Globalmente è emerso che circa un terzo degli adulti fra i 25 e i 74 anni ha evidenze radiologiche di artrosi, con almeno una localizzazione. Specificamente il 33% mostra artrosi alle mani, il 40% ai piedi, il 10% alle ginocchia ed il 3% alle anche.

Lo studio Framingham, studio di prevalenza dell'artrosi radiologica delle ginocchia, condotto in soggetti fra i 63 ed i 93 anni d'età, dimostra che un terzo delle persone in questa classe d'età ha evidenze di OA delle ginocchia. I dati di tutti gli studi confermano che l'artrosi è più frequente fra gli uomini prima dei 45 anni (si tratta per lo più di artrosi secondaria, spesso post-traumatica) mentre le frequenze sono maggiori nelle donne nelle classi d'età maggiori di 54 anni.

Fattori di rischio

Numerosi sono i fattori che si associano e possono condizionare lo sviluppo dell'artrosi, in particolare età, sesso, fattori meccanici e sovrappeso, fattori genetici e malattie endocrino-metaboliche appaiono di rilevante critica.

L'artrosi, pur non essendo una malattia causata dalla senescenza dei tessuti, aumenta indubbiamente con l'età. Riguardo al sesso, la gonartrosi, così come l'artrosi delle mani, ha una prevalenza quasi doppia nelle femmine che nei maschi, mentre tali differenze sono meno accentuate per la coxartrosi. Le cause non sono semplicemente ormonali, poiché non sono state dimostrate correlazioni significative fra esposizione agli ormoni sessuali e localizzazioni dell'artrosi né fra durata della esposizione e gravità di malattia. Altri fattori quali il metabolismo tissutale, la biomeccanica articolare, la differente massa corporea, la genetica svolgono globalmente un ruolo rilevante nel determinare tali differenze. Va tuttavia ricordato, sebbene non vi sia una chiara correlazione fra variazioni della esposizione agli estrogeni e artrosi, che l'incidenza dell'artrosi (mano e ginocchia) aumenta nelle donne dopo i 50 anni e che

i soggetti in trattamento estrogenico sostitutivo hanno un rischio ridotto di artrosi. Di fatto gli estrogeni sembrano avere una azione "condrotrofica" diretta o mediata dalla modulazione della produzione/risposta alle citochine. Gli estrogeni, inoltre, hanno una azione sull'osso subcondrale (aumento della rigidità) e sulla vascolarizzazione dell'osso subcondrale.

I microtraumi continuati, conseguenti a malformazioni articolari, così come i traumi ripetuti, che occorrono in particolari attività occupazionali o attività sportive agonistiche, possono avere un ruolo critico nella genesi di particolari tipi di artrosi. Lavori usuranti, che richiedano una postura prolungata con le ginocchia piegate, aumentano in modo significativo il rischio di gonartrosi. Similmente, sport agonistici quali il calcio, il tennis, i tuffi, si associano ad una maggiore incidenza di artrosi (ginocchio ed anca per il calcio, rachide cervicale per la pratica dei tuffi). Per decenni si è ritenuto che il ruolo dei fattori genetici fosse limitato all'artrosi nodosa della mano, poiché lo sviluppo dei cosiddetti noduli di Heberden (artrosi nodosa delle interfalangee distali) risultava prediligere soggetti di sesso femminile della stessa famiglia. Più recentemente, si è potuto dimostrare un ruolo dei fattori genetici anche per la gonartrosi e la spondiloartrosi che sono significativamente più frequenti nei gemelli monozigoti che in quelli dizigoti. Gli studi genetici, tuttavia, non hanno dimostrato in modo inequivocabile la associazione tra l'artrosi ed un particolare aplotipo del sistema HLA od il polimorfismo di geni che codificano per citochine, fattori di crescita, proteasi. In particolare, alcuni autori hanno ricercato, invano, se particolari alleli di geni che codificano proteine coinvolte nella fisiopatogenesi dell'artrosi, quali IL-1, IL-10 e metalloproteasi (MMP), si associno ad una maggiore suscettibilità a sviluppare la malattia. Rare associazioni sono state dimostrate con mutazioni di geni responsabili di alterazioni sistemiche di cui l'artrosi costituisce solo un'evoluzione

secondaria o comunque una manifestazione di una sindrome complessa. Una mutazione puntiforme, sostituzione di cisteina con arginina in posizione 75, del gene COL2A1 (catena α del collagene tipo II) è stata rilevata in un gruppo tribale della Micronesia affetto da artrosi precoce, brachidattilia, platispondilia, e displasie articolari. Una coartrosi bilaterale si sviluppa prima dei 40 anni nei pazienti con *displasia acetabolare familiare* associata ad alterazione del cromosoma 13q. Recentemente, una associazione significativa è stata rilevata tra artrosi della caviglia, artrosi delle articolazioni metacarpofalangee (MCF) e polimorfismo del gene HFE dell'emocromatosi. Tali forme, pur apparentemente idiopatiche, sono verosimilmente da accomunare all'artropatia rilevabile in corso di emocromatosi che tipicamente colpisce le metacarpofalangee (MCF). Altri studi si stanno soffermando sulle mutazioni del gene GDF5 (Growth Differentiation Factor 5) connesse all'artrosi di ginocchia ed anche, ma non della mano.

Anatomia patologica

In corso di artrosi le alterazioni istopatologiche si osservano sia a carico dei tessuti articolari, cartilagine, membrana sinoviale ed osso subcondrale, che delle strutture muscolo-ligamentose periarticolari. In passato, si ipotizzava una sequenzialità cronologica nel coinvolgimento di tali tessuti, ritenendo la cartilagine il bersaglio principale e la compromissione di osso subcondrale e membrana sinoviale successiva e comunque reattiva alle alterazioni cartilaginee. Attualmente, l'artrosi deve essere intesa come una *sindrome articolare* in cui cartilagine, membrana sinoviale ed osso subcondrale sono contestualmente coinvolti e l'interazione e l'amplificazione dei processi che si realizzano a carico dei singoli tessuti conducono alle alterazioni biomeccaniche, anatomo-patologiche e cliniche che identifichiamo come artrosi.

Cartilagine articolare. Negli stadi precoci dell'artrosi, la *cartilagine ialina* articolare ma-

croscopicamente tende a divenire ipertrofica per aumento del contenuto idrico conseguente alla rottura della rete di fibre collagene che induce il rigonfiamento della cartilagine per l'idrofilia dei proteoglicani della matrice. La cartilagine perde la sua consistenza teso-elastica ed appare meno resistente alle forze di compressione e taglio. Successivamente, prevalentemente nelle zone di maggior carico, inizia l'usura della cartilagine con comparsa di microerosioni della superficie che conferiscono un aspetto fibrillato, la cartilagine diviene più sottile, perde la sua lucentezza e assume un colorito grigio-giallastro con comparsa di fessure che raggiungono l'osso subcondrale. La cartilagine articolare normale adulta è un tessuto avascolare, mentre in corso di artrosi i capillari provenienti dall'osso subcondrale penetrano nella cartilagine ialina promuovendo ulteriormente il rimodellamento della matrice cartilaginea e sostenendo i processi di ossificazione encondrale. Nelle fasi avanzate del processo patologico, la cartilagine diviene estremamente sottile, con ampie zone di erosione con affioramento dell'osso sottostante, in parte rivestite da tessuto fibroso o fibrocartilagineo funzionalmente inefficiente (Figura 11.13). Microscopicamente, si osservano tre fasi: inizialmente compaiono fibrillazioni (discontinuità parallele di superficie senza perdita di sostanza), proliferazione e necrosi dei condrociti più superficiali con formazione delle lacune condrociarie, perdita dell'intensità metacromatica evidenziata attraverso colorazione con Safranina e scompaginamento della trama fibrillare con possibile delaminazione superficiale. Seguono la comparsa di fissurazioni (discontinuità perpendicolari che possono estendersi sin in profondità sempre senza perdita di sostanza) ed ulcerazioni focali o confluenti con possibile esposizione dell'osso subcondrale nelle zone sottoposte a carico. I condrociti degli strati più profondi proliferano, formando cluster di cellule, tentando una risposta di tipo riparativa con aumento della produzione di collagene e proteoglicani. Parallelamente,

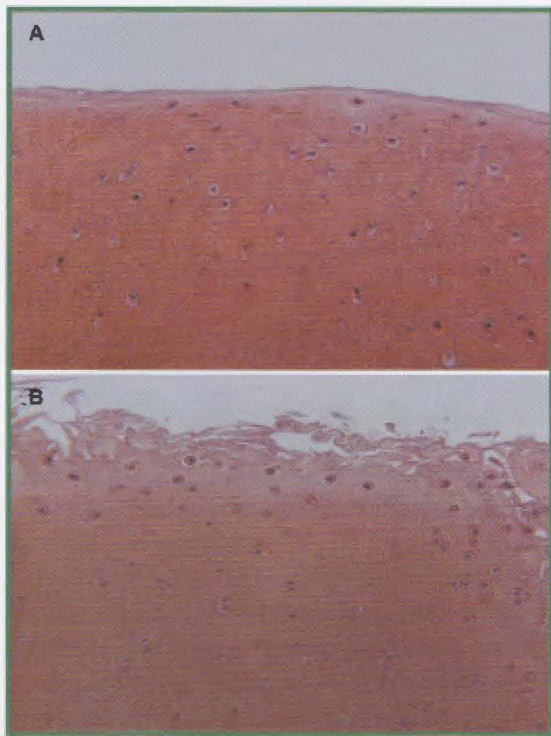


Figura 11.13 – Microfotografie di cartilagine articolare normale (A) e artrosica (B), colorate con safranina. La cartilagine normale presenta superficie integra ed intensa colorazione della matrice, indice di una normale sintesi e distribuzione dei proteoglicani. La cartilagine artrosica mostra una superficie fibrillata con fissurazioni ed una ridotta affinità tintoriale per la safranina, indice di una riduzione della sintesi dei proteoglicani. (ingrandimento 10x, per gentile concessione della Prof. A. Favia, Dipartimento di Anatomia Umana e Istologia, Bari).

nelle regioni più vicine alla membrana sinoviale, grazie a fenomeni neoangiogenetici, si assiste ad un processo di ossificazione endocostale con formazione degli osteofiti. Ultima fase vede la proliferazione a livello dell'osso subcondrale.

Ossso subcondrale. Contestualmente alla degradazione della cartilagine, l'osso subcondrale va incontro ad un complesso processo di rimaneggiamento. Precocemente si realizzano le microfratture delle trabecole dovute all'accelerato turn-over dell'osso spongioso, che porta alla formazione di trabecole più spesse, formate da tessuto osseo meno mineralizzato e, quindi, meno resistente. Tali re-

perti vanno distinti dalle piccole brecce della cartilagine calcificata a contatto con l'osso subcondrale, attraverso le quali i neovasi si aggettano nella cartilagine così come vanno distinte da esse le interruzioni della corticale dell'osso subcondrale in corrispondenza di fissurazioni profonde della cartilagine di incrostazione, che, mettendo in comunicazione l'osso subcondrale con la superficie articolare, consentono la formazione di *pseudocisti intraossee* o *geodi*, ripiene di liquido sinoviale e materiale fibromixoidale. L'ispessimento delle trabecole diviene più evidente nelle aree di maggior carico dove si realizza la *sclerosi* dell'osso spongioso. L'ispessimento dell'osso spongioso insieme con l'ispessimento dell'osso corticale può portare alla *eburneazione* della superficie articolare, ormai priva di cartilagine di incrostazione, con formazione di tessuto costituito da sola matrice ossea con lacune vuote prive di osteociti. Lesioni, caratteristiche dell'OA sono gli *osteofiti*, piccole escrescenze di tessuto osseo, spesso rivestite da cartilagine, che compaiono alla periferia delle zone sottoposte a carico (zone marginali e giunzione condrosinoviale) quasi ad incrementare la superficie di contatto e ridurre il carico per unità di superficie (**Figura 11.14**).

Membrana sinoviale. Meno tipica ma cruciale nell'induzione del danno articolare è la sinovite, flogosi della membrana sinoviale. Istologicamente nelle fasi iniziali, la membrana sinoviale si presenta edematosa e congesta, con lieve infiltrato di linfociti e cellule mononucleate. Con l'evolvere del processo, il quadro può assumere gli aspetti di una vera e propria sinovite con iperplasia delle cellule di rivestimento superficiali, infiltrazione linfocitaria ed aggregati linfoidi perivascolari, fino ad un'ipertrofia villosa, morfologicamente simile ma di minore entità rispetto a quella dell'artrite reumatoide (**Figura 11.15**). A differenza dell'artrite reumatoide non si forma un panno sinoviale infiltrante. Nelle fasi avanzate dell'artrosi, il materiale rilasciato dalla cartilagine articolare e dall'osso necrotico, staccatosi dalla superficie articolare, può

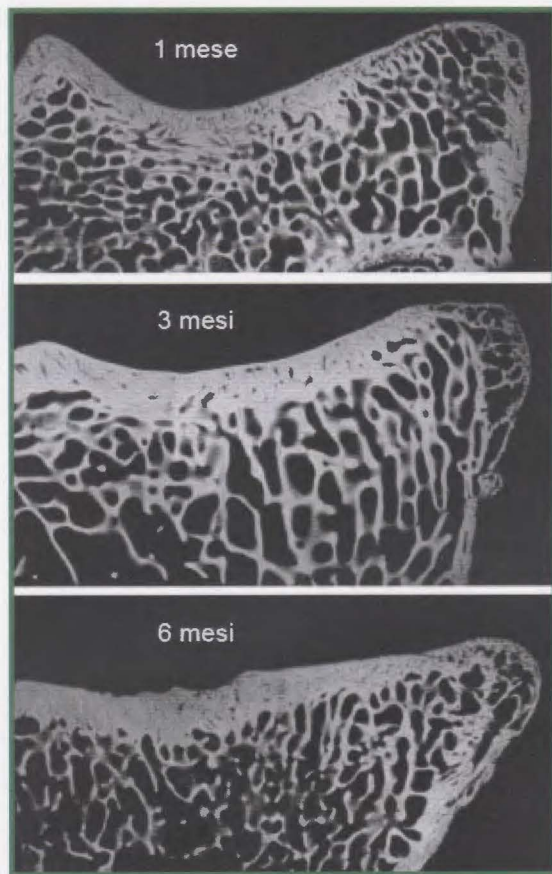


Figura 11.14 – Microradiografia di osso subcondrale di un modello sperimentale di artrosi di ginocchio nella capra. È evidente che con la progressione dell'artrosi si verifica la comparsa di osteofiti marginali ed un aumento di spessore dell'osso corticale (ingrandimento 10x, per gentile concessione della Prof. A. Favia, Dipartimento di Anatomia Umana e Istologia, Bari).

venire incorporato nella membrana sinoviale, dove viene circondato da macrofagi, con conseguente produzione di enzimi degradativi e citochine. A volte si può osservare la formazione di cellule giganti organizzate in un granuloma da corpo estraneo, circondato da un infiltrato di cellule infiammatorie.

Patogenesi

Per meglio intendere i processi patologici che svolgono un ruolo cruciale nella patogenesi dell'artrosi è opportuno ricordare brevemente la fisiologia dell'articolazione

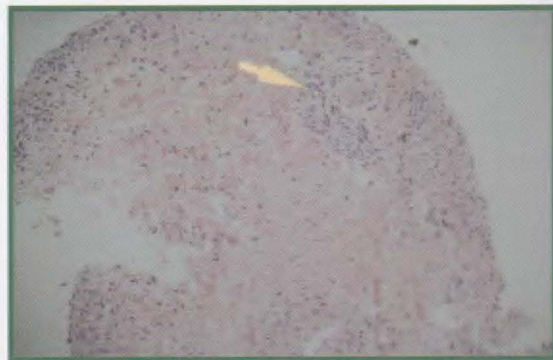


Figura 11.15 – Sezione di membrana sinoviale di artrosi, colorata con ematossilina-eosina. La freccia indica un infiltrato infiammatorio linfomonocitario (ingrandimento 10x, per gentile concessione della Prof. A. Favia, Dipartimento di Anatomia Umana e Istologia, Bari).

diartrodale. La cartilagine ialina articolare è un tessuto avascolare abitato esclusivamente dai condrociti che sintetizzano, assemblano e rimuovono i singoli componenti della matrice extra-cellulare. I condrociti regolando il turn-over della matrice sono le cellule che assicurano l'omeostasi tissutale e l'integrità funzionale della cartilagine articolare conferendole quelle proprietà biomeccaniche indispensabili a resistere al carico meccanico e consentire lo scorrimento reciproco dei capi articolari. L'osso subcondrale, costituito da osso corticale ed osso spongioso, non ha semplice funzione di sostegno ma contribuisce al modellamento morfologico del capo articolare favorendone il miglior sviluppo in funzione del carico meccanico. La membrana sinoviale, costituita da tessuto vascolarizzato ed innervato, rivestito dai sinoviociti sintetizza il liquido sinoviale, essenziale per la nutrizione della cartilagine articolare e per la riduzione dell'attrito tra i capi articolari contrapposti.

In corso di artrosi, le noxae patogene si estrinsecano su cartilagine articolare, osso subcondrale e membrana sinoviale, determinando alterazioni dell'omeostasi peculiari per ognuno dei tessuti. A livello della cartilagine ialina il prevalere dei processi procatabolici determina la degradazione

rissutale, nell'osso subcondrale i processi anabolici promuovono la sclerosi ossea, nella membrana sinoviale le citochine pro-infiammatorie inducono l'ulteriore attivazione delle proteasi e la stimolazione delle vie nocicettive. Mentre sono in gran parte conosciuti gli intimi meccanismi patogenetici che inducono il **danno articolare**, non sono note le cause che innescano tali processi. Opinione attuale è che l'artrosi sia una sorta di **insufficienza articolare** causata da un eccessivo carico meccanico su un'articolazione normale o da un carico fisiologico su una articolazione resa inadeguata dai molteplici fattori sopraindicati, biomeccanici, genetici, metabolici, ormonali.

Nella **cartilagine articolare**, il momento patogenetico cruciale sembra identificabile nella alterazione delle interazioni condrocita/matrice extracellulare. Tali interazioni sono mediate dalle cosiddette β -Integrine (glicoproteine di membrana dotate di un dominio extracellulare, che interagisce con il microambiente circostante, ed un dominio intracitoplasmatico, che modula l'assemblaggio, l'organizzazione funzionale del citoscheletro e la trasduzione dei segnali "da" e "verso" l'esterno), che in condizioni fisiologiche regolano il normale rimodellamento tissutale. Già nelle fasi precoci dell'OA, le anomalie del sistema delle β -integrine causano l'alterazione dello scambio di segnali tra condrocita e matrice. Il condrocita artrosico, dunque, smarrisce la capacità di interagire per mezzo dei segnali biomeccanici con la matrice e di modulare in sinergia con fattori di crescita e citochine la sintesi di proteoglicani, collagene ed altri costituenti cartilaginei, delle MMP e delle aggreganasi (ADAMTS) con un effetto finale di incremento della produzione di queste molecole ed un iniziale aumento della cellularità della cartilagine, con formazione di cloni di condrociti organizzati in cluster, e del contenuto di proteoglicani. Successivamente, si verifica un incremento del turn-over della cartilagine per rapida rimozione e deposizione dei costituenti della matrice ed, infine, la

prevalenza relativa delle citochine procataboliche (IL-1, TNF- α , IL-17) sui fattori di crescita (IL-10, TGF- β , IGF) condiziona un aumento dei processi degradativi su quelli anabolici che esita nel collasso strutturale e funzionale della cartilagine descritto a livello micro- e macroscopico. IL-1 e TNF- α sono prodotte dalla **membrana sinoviale** infiammata e dagli stessi condrociti ed osteoblasti ed agiscono con meccanismo paracrino-autocrino. Queste citochine oltre ad indurre la sintesi delle MMP e dell'attivatore del plasminogeno e della cathepsina, fondamentali per la conversione delle pro-MMP in MMP, condizionano qualitativamente la composizione della matrice in quanto aumentano la sintesi di collagene minori, non presenti nella cartilagine normale, quali il collagene tipo I e III, e deprimono la produzione di proteoglicani e di collagene tipo II e IX, che costituiscono l'impalcatura fibrosa della cartilagine. In realtà, non è chiaro se IL-1 e TNF- α agiscano in sinergia, indipendentemente o se vi sia una gerarchia funzionale tra queste due citochine nell'induzione del danno artrosico. In modelli animali, il blocco selettivo dell'IL-1 previene la distruzione cartilaginea, mentre l'inibizione del TNF- α ha maggiori effetti antinfiammatori suggerendo che l'IL-1 sia la citochina chiave nell'induzione delle lesioni cartilaginee. L'incremento della concentrazione locale di IL-1 β rappresenta il passaggio chiave della cascata degli eventi patogenetici che portano al danno tissutale, in quanto altera l'equilibrio MMP/TIMP per aumento della sintesi delle MMP e riduzione della produzione dei TIMP (inibitori tissutali delle metalloproteinasi) (Figura 11.16). Le MMP maggiormente rilevanti nell'artrosi sono la collagenasi, la stromelisinasi e la gelatinasi (Tabella 11.4). Pur essendovi una ridondanza e sovrapposizione funzionale delle varie MMP, in linea generale la collagenasi è responsabile della degradazione del collagene nativo, la stromelisinasi dei proteoglicani, la gelatinasi del collagene denaturato. La rilevanza delle MMP nell'induzione del danno

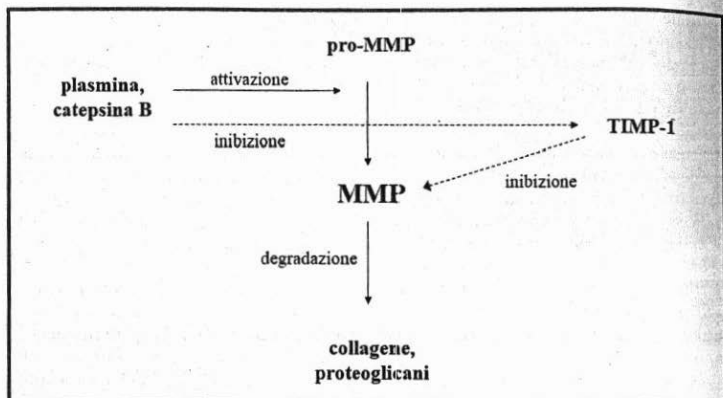


Figura 11.16 – Regolazione delle metalloproteasi (MMP) ad opera degli attivatori dei precursori delle metalloproteasi (pro-MMP) e degli inibitori tissutali delle metalloproteasi (TIMP). In corso di artrosi, i condrociti stimolati da IL-1, TNF α , IL-17 aumentano la sintesi di pro-MMP; plasmina e catepsina con incremento dell'attività proteasica.

articolare è confermata dall'osservazione che l'iniezione intra-articolare di collagenasi nel coniglio determina alterazioni patologiche di tipo artrosico a livello della cartilagine di incrostazione. L'IL-1 β è anche responsabile dell'aumento dell'espressione dell'aggregasi, enzimi appartenenti alla famiglia delle ADAMTS (A Disintegrin And Metalloproteinas with Thrombospondin motifs; famiglia che comprende 19 enzimi, correlate alla famiglia delle MMP e dalla simile funzione e come queste ultime inattivate dalle TIMP). Nell'OA, maggior importanza spetta alla aggregasi-1 (ADAMTS-4) ed aggregasi-2

(ADAMTS-5), attivate a livello cellulare, di superficie e di matrice.

Mentre in passato, le anomalie dell'osso subcondrale sono state considerate tardive e secondarie ("reattive") alla degradazione della cartilagine, attualmente si ipotizza che tali alterazioni si verifichino precocemente e contestualmente al danno cartilagineo. Gli osteoblasti isolati dall'osso subcondrale di pazienti con gonartrosi, presentano alterazioni fenotipiche che variano in funzione dell'entità del danno anatomico e che consistono in aumento della sintesi di fosfatasi alcalina, osteocalcina e collagene tipo

Tabella 11.4 – Metalloproteinas e aggregasi coinvolte nella patogenesi del danno artrosico della cartilagine.

Metalloproteinas	Substrato	Cartilagine artrosica
MMP-1	Collagene nativo	++
MMP-13	Collagene nativo	++
MMP-3	Proteoglicani	++
MMP-9	Collagene denaturato	++
ADAMTS 4/5	Proteoglicani	++

I, quale espressione dell'incremento locale dei fattori di crescita, IGF, TGF β . Il *volume totale* dell'osso subcondrale trabecolare aumenta come risultato dell'incremento dello spessore delle trabecole. Questa alterazione, visibile radiologicamente, è responsabile della sclerosi subcondrale. Tuttavia, l'osso subcondrale corticale e trabecolare artrosico, possiede una minore quota di mineralizzazione rispetto all'osso normale e, pertanto, la *densità minerale ossea* risulta diminuita, poiché l'aumentato turnover osseo induce l'incremento di tessuto osteoide e di osso neoformato solo parzialmente mineralizzato. In passato, grande importanza patogenetica è stata attribuita alle *microfratture trabecolari* che riparando mediante la formazione del callo osseo, sarebbero state responsabili dell'aumentata densità e mineralizzazione dello stesso osso. È stato, invece, recentemente dimostrato che le microfratture trabecolari non hanno un effetto reale sulla cartilagine sovrastante, né vi sarebbe nei pazienti artrosici un reale incremento del numero di tali microfratture rispetto ai soggetti normali.

Di maggiore rilevanza è, invece, la formazione dei *microcracks*. Infatti, a livello del fronte di taglio della porzione terminale dei microcracks è stata identificata la presenza di osteoclasti ed è stata dimostrata, inoltre, una relazione tra i microcracks ed il rimodellamento: al livello dei microcracks per attivazione degli osteoclasti si formerebbero delle aree di riassorbimento con riattivazione di centri secondari di ossificazione e deposizione di nuovo tessuto. La presenza dei microcracks, per un meccanismo non ancora compreso, indurrebbe l'apoptosi degli osteociti e questo sembra costituire il segnale di attivazione degli osteoclasti con incremento del rimodellamento osseo. L'aumento del turn-over osseo, oltre a produrre un osso subcondrale meno resistente al carico meccanico, indurrebbe un ispessimento dell'osso corticale e della cartilagine calcifica, con assottigliamento della cartilagine articolare

sovrastante che diverrebbe, così, più vulnerabile alle forze di carico.

L'esistenza di una *sinovite* era nota anche in passato, ma anche questa, come per l'osso subcondrale, era considerata un fenomeno assolutamente tardivo. Le ricerche degli ultimi anni hanno chiarito che la sinovite è presente sin dalle prime fasi di malattia ed è caratterizzata, come già specificato in precedenza, da lesioni istologiche ed infiltrati cellulari simili, per i tipi cellulari coinvolti, a quelli che si possono vedere in corso di artrite reumatoide, quantunque di entità minore. La membrana sinoviale, quindi, giocherebbe un ruolo fondamentale nell'evoluzione clinica e anatomica del processo artrosico attraverso la produzione di MMP, ADAMTS, citochine prologogene, prostaglandine, nitrossido, che concorrono in varia misura all'induzione del danno anatomico a livello cartilagineo e osseo e soprattutto alla genesi del dolore. È stato recentemente dimostrato che la sinovite precoce, in corso di artrosi, può essere un fattore predittivo della progressione delle lesioni strutturali della cartilagine.

In definitiva, indipendentemente dagli intimi meccanismi patogenetici, l'artrosi è tutt'altro che una "condizione" degenerativa, come in passato ritenuto, risultato dell'ineluttabile deterioramento della cartilagine articolare, bensì una malattia caratterizzata da una alterazione del turnover tessutale con prevalenza dei processi degradativi ed alterazioni metaboliche nettamente distinguibili da quelle presenti nella cartilagine "senile" che mostra gli aspetti tipici del tessuto senescente e disidratato (Figura 11.17 e Tabella 11.5).

Clinica

Le manifestazioni cliniche dell'artrosi sono essenzialmente rappresentate da *dolore* e *limitazione funzionale*, le cui caratteristiche possono variare in funzione dell'articolazione coinvolta. Il dolore artrosico non è generato dalla distruzione della cartilagine articolare, essendo questa priva di terminazioni sensi-

Tabella 11.5 – Caratteristiche biochimiche della cartilagine artrosica e senile. (Brandt, 1986). La cartilagine artrosica appare iperidratata con incremento dell'attività proteasica.

	Cartilagine Artrosica	Cartilagine Senile
Contenuto d'acqua	Aumentato	Diminuito
Alter. strutturale proteoglicani	Presente	Assente
Condroitin-solfato	Diminuito	Diminuito
Condroitin-solfato 4/6 ratio	Aumentato	Diminuito
Keratan-solfato	Diminuito	Aumentato
Acido ialuronico	Diminuito	Aumentato
Proteina di legame	Normale	Frammentata
Attività proteasica	Aumentata	Normale

tive, bensì origina dall'infiammazione della sinoviale e dal coinvolgimento di ligamenti, tendini, muscoli e ossa. Questo spiega, almeno in parte, la frequente dissociazione tra scarsa entità della sintomatologia clinica e stadio avanzato del processo anatomo-patologico.

Il dolore spesso inizia in maniera insidiosa, come dolore profondo, usualmente localizzato alle articolazioni coinvolte ed è definibile come "meccanico", in quanto compare o si accentua con il carico articolare, durante la stazione eretta, e tende a rimettere durante le ore notturne per ricomparire di giorno. Il dolore, quindi, a differenza di quanto si osserva nella artropatie infiammatorie, si riduce o scompare con il riposo articolare. Coesiste una rigidità mattutina della durata di pochi minuti, che si risolve con la mobilizzazione dell'articolazione; la rigidità può a volte perdurare anche sino a 15-20' quando la sinovite è particolarmente florida, in ogni caso essa è certamente più breve di quella lamentata dal paziente con artrite. Al dolore si associa una limitazione funzionale di grado variabile a secondo dello stadio della malattia, essendo reversibile e correlata al dolore nelle fasi iniziali per divenire stabile negli stadi avanzati quando si instaurano le deformità articolari.

Inizialmente l'articolazione può apparire tumefatta con eventuale disassamento dei capi articolari. Alla palpazione, la cute non presenta variazioni della temperatura e

le tumefazioni presentano una consistenza dura e non sono riducibili, espressione dello svasamento della porzione epifisaria e della formazione degli osteofiti marginali. Caratteristico è il rilevamento, in seguito alla mobilizzazione, degli scrosci articolari prodotti dallo sfregamento dei capi articolari non più rivestiti e protetti dalla cartilagine di incrostazione. È, infine, sempre presente una riduzione dell'escursione dell'articolazione nei movimenti di flessione-estensione e rotazione con modalità differenti nelle diverse sedi articolari.

Fermo restando che le caratteristiche generali suddette sono comuni a tutte le articolazioni, è possibile identificare delle varianti cliniche di artrosi che per frequenza ed espressione clinica rivestono una maggiore importanza. A livello della mano le articolazioni più frequentemente coinvolte sono le interfalangee distali (IFD), le interfalangee prossimali (IFP) e trapezio-metacarpali, mentre le articolazioni metacarpofalangee (MCF), quasi sempre affette in corso di artrite reumatoide, sono solitamente risparmiate. A livello delle articolazioni IFD e IFP le tumefazioni osteofitiche sono dette rispettivamente noduli di Heberden e noduli di Bouchard. La loro comparsa, che determina la cosiddetta *artrosi nodosa* delle mani, sembra essere caratterizzata da una elevata componente genetica essendo particolarmente frequente in alcune famiglie. L'artrosi nodosa della mano si ca-

ratterizza per una spiccata componente algica nelle fasi iniziali di formazione dei noduli, mentre nelle fasi tardive il dolore regredisce spontaneamente e permangono le deformità senza significativa riduzione della funzionalità articolare. Differente è invece la *rizartrosi*, artrosi dell'articolazione trapezio-metacarpale, caratterizzata da dolore e progressiva riduzione della funzionalità articolare, per sublussazione dei capi articolari, con perdita dei movimenti di opposizione del pollice. Una variante particolare e rara dell'artrosi della mano è l'*artrosi erosiva*, caratterizzata da una elevata componente flogistica, intenso dolore e rapida evoluzione distruttiva che radiologicamente si evidenzia con erosioni e microcisti tipicamente localizzate nella parte centrale del piatto corticale dell'osso subcondrale dell'epifisi prossimale.

GINOCCHIO (*gonartrosi*) e ANCA (*coxartrosi*) costituiscono le sedi più dolorose ed invalidanti dell'artrosi e costituiscono il più frequente motivo di intervento di artroprotesi. La gonartrosi può interessare l'articolazione femoro-rotulea o femoro-tibiale e si caratterizza per la presenza di dolore, specie alla flessione-estensione dell'articolazione, limitazione funzionale, scrosci articolari e possibili deformità in varismo o valgismo. La coxartrosi, invece, causa un dolore che si irradia alla faccia anteriore della coscia ed al ginocchio mentendo, a volte, un impegno articolare del ginocchio; il movimento precocemente compromesso è quello di extrarotazione dell'anca.

Laboratorio ed "imaging"

Nell'artrosi, gli esami biomuriali ed ematochimici risultano nella norma, fatta eccezione dei pochi casi di artrosi con elevata componente flogistica che mostrano un modesto incremento della velocità di sedimentazione delle emazie (VES). Molto intensa da parte di molti studiosi è la ricerca di marcatori sierologici ed urinari del metabolismo del collagene e dei proteglicani (*biomarkers*)

che possano essere utilizzati quali indici di degradazione cartilaginea nella fase precoci di malattia, prima che si evidenzino le alterazioni radiologiche. Tali potenziali marcatori, comunque, non sono ancora utilizzabili nella pratica clinica.

Le metodiche di imaging utilizzate sono:

- Ultrasonografia: ad oggi tale metodica non riveste grande importanza e può rilevare semplicemente l'iperplasia della membrana sinoviale, l'incremento del liquido sinoviale e, in alcune articolazioni, consente una valutazione diretta dell'integrità della cartilagine.
- Rx convenzionale: mostra gli elementi caratteristici quali la riduzione della rima articolare, tipicamente asimmetrica per l'assottigliamento della cartilagine di incrostazione nelle zone di maggior carico, la sclerosi dell'osso subcondrale e la formazione degli osteofiti, espressione della neoapposizione di tessuto osseo (**Figura 11.18**). Frequente è anche il rilievo di cisti subcondrali, tipicamente delimitate da un bordo sclerotico ed in connessione con il cavo articolare con il tramite di un canalicolo che a volte può essere visibile anche nelle radiografie standard. Nelle fasi più tardive della malattia si possono evidenziare sublussazioni e grossolane alterazioni morfologiche dei capi articolari.
- RM: permette con particolari tecniche contrastografiche con il gadolinio di evidenziare i difetti dell'integrità strutturale della matrice e lo stato di idratazione della cartilagine consentendo il rilievo delle fasi precoci delle alterazioni artrosiche.

Diagnosi

Sebbene siano state sviluppate delle linee guide specifiche per la diagnosi delle singole localizzazioni, in particolare ginocchio, anca e mano, la diagnosi di artrosi si basa sul riscontro clinico del dolore tipicamente meccanico, limitazione funzionale, tumefazioni ossee (patognomiche quelle delle mani), scrosci

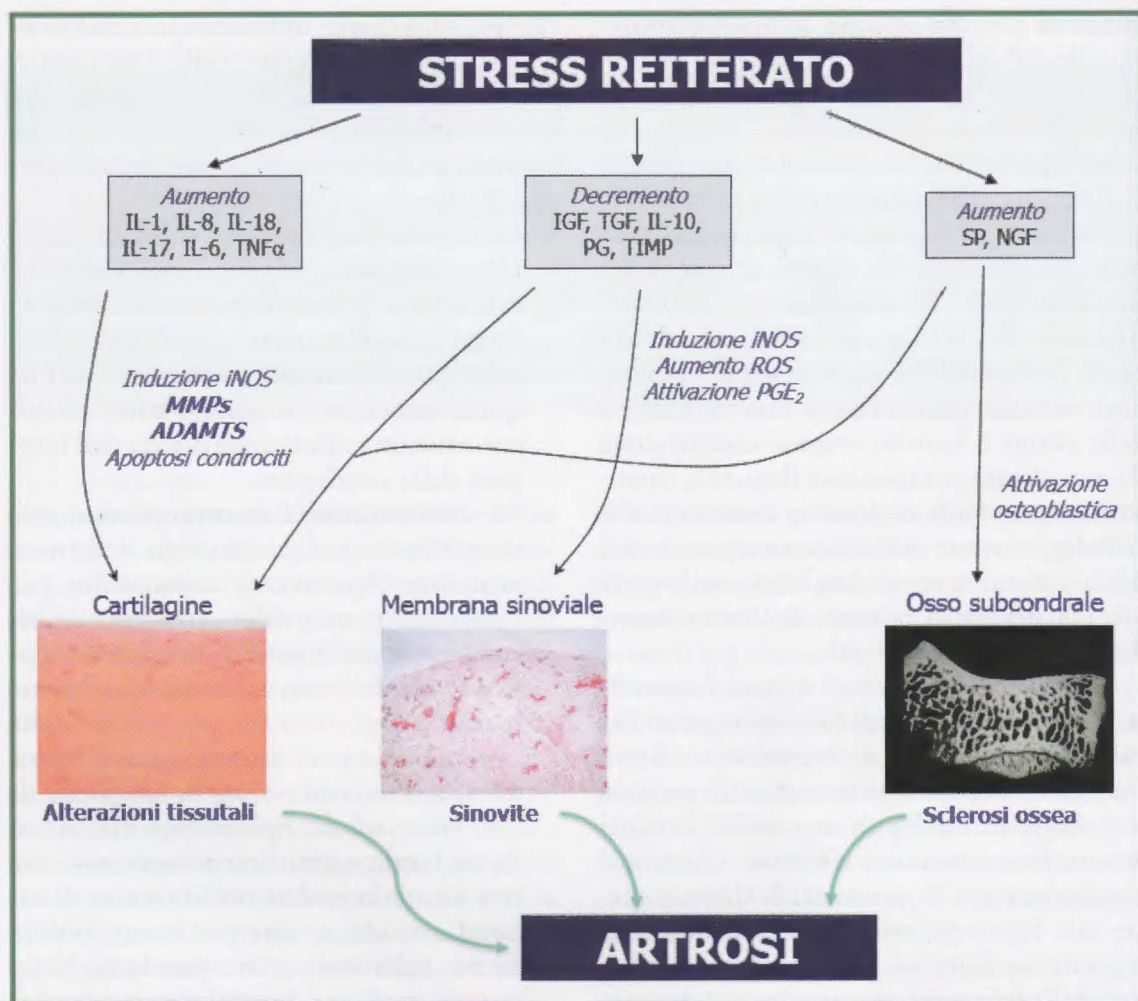


Figura 11.17 – Schematizzazione dei principali eventi patogenetici che inducono l'artrosi. Lo stress meccanico su una articolazione normale o un carico fisiologico su una articolazione inadeguata favorirebbe l'alterazione dell'omeostasi cartilaginea con turbe delle interazioni condrocita-matrice ed alterazione dell'equilibrio citochine procataboliche/citochine regolatorie. La prevalenza di IL-1, TNF α , IL-17 promuove la sintesi e l'attivazione delle metalloproteinasi (MMP) ed aggrecanasi (ADAMTS) e la degradazione della cartilagine. L'eccesso di fattori di crescita a livello dell'osso subcondrale induce l'ispessimento delle trabecole con deposizione di tessuto osteoide ed attivazione di centri di ossificazione secondari a livello dei microcracks. La flogosi della membrana sinoviale è fondamentale nella genesi del dolore e nell'amplificare il danno articolare mediante l'ulteriore sintesi di citochine, MMP e ADAMTS (modificata da Iannone F and Lapadula G. "Obesity and Inflammation – Targets for OA Therapy". Current Drug Targets, 2010, 11, 586-598).

articolari e sul rilievo radiografico di osteofiti, riduzione dell'interlinea articolare e sclerosi subcondrale. Recentemente è stato proposto l'uso di indici algo-funzionali (WOMAC, Lequesne) per la misurazione dell'impatto (*outcome*) dell'artrosi sullo stato di salute dei pazienti, utili nel monitoraggio della malattia

e nella valutazione della risposta alla terapia negli studi multicentrici (**Tabella 11.6**).

Terapia

Alcuni semplici accorgimenti possono risultare importanti nel limitare l'evoluzio-

Tabella 11.6 – Versione italiana del questionario WOMAC. I 24 item sono valutati attraverso una scala visuo-analogica di 100mm con valore 0 corrispondente all'assenza di dolore, rigidità, limitazione funzionale e 100 con presenza di dolore marcato, rigidità articolare e severa limitazione funzionale. Lo score finale definisce: dolore (0-500), rigidità (0-200) e limitazione funzionale (0-1700).

I. DOLORE - Che intensità prova:
1. Camminando su una superficie piana
2. Salendo o scendendo le scale
3. A letto, durante il sonno notturno (interferisce con il sonno)
4. Da seduto o in posizione supina
5. Stando in piedi, in posizione eretta
II. RIGIDITÀ - Quanto è intensa la Sua rigidità:
6. Subito dopo il risveglio al mattino
7. Dopo essere stato seduto, sdraiato oppure dopo aver riposato, più tardi nel corso della giornata
III. FUNZIONE FISICA - Qual è il grado di difficoltà che avverte nel:
8. Scendere le scale
9. Salire le scale
10. Alzarsi da seduto
11. Stare in piedi
12. Piegarsi verso il pavimento (per raccogliere un oggetto)
13. Camminare su una superficie piana
14. Entrare ed uscire da una macchina o salire e scendere da un autobus
15. Andare a far spese
16. Mettersi i calzini o le calze
17. Alzarsi dal letto
18. Togliere i calzini o le calze
19. Stare sdraiato a letto
20. Entrare ed uscire dalla vasca da bagno
21. Stare seduto
22. Sedersi o alzarsi dal water
23. Fare lavori domestici pesanti
24. Fare lavori domestici leggeri

ne del danno articolare e nel ridurre la sintomatologia in corso di artrosi. Tali misure debbono essere valutate per ogni singolo caso in rapporto alle condizioni generali del paziente, alla localizzazione e alla gravità della malattia.

- Riduzione del peso corporeo: l'obesità rappresenta un fattore predisponente ed aggravante di molte forme di artrosi in virtù del sovraccarico funzionale che impone alle articolazioni portanti. Una graduale riduzione del peso corporeo in rapporto all'età, alle condizioni generali del soggetto e alle eventuali patologie associate, è indispensabile per non vanificare gli effetti di altre terapie.
- Correzione di eventuali alterazioni metaboliche: è opportuno accertare l'eventuale presenza in ogni paziente artrosico di diabete mellito, di alterazioni del metabolismo lipidico e di iperuricemia, provvedendo poi attraverso il trattamento dietetico e/o farmacologico alla loro correzione.
- Correzione di eventuali disturbi vascolari: un'insufficienza del circolo venoso refluo degli arti inferiori si associa frequentemente ad artrosi del piede e delle ginocchia. Tali disturbi del sistema venoso devono quindi essere individuati precocemente e trattati adeguatamente in rapporto alla gravità del quadro clinico.
- Adozione di posture idonee diurne e notturne.
- Svolgimento di attività fisica: l'esercizio fisico è consigliato per tutte le forme di artrosi perché mantiene movimenti ampi delle articolazioni, contrasta le deformazioni favorite dalle cattive posizioni e rinforza i muscoli vicini alle articolazioni.
- Adeguata protezione delle articolazioni: si può ottenere tramite alcuni provvedimenti ortesici come ortesi, collari, busti, corsetti semirigidi, corsetti gessati, appa-recchi gessati, docce, bastoni semplici, stampelle, girelli, tutori o apparecchi per trazione.



Figura 11.18 – Radiografia standard di gonartrosi e coxartrosi con le tipiche alterazioni caratterizzate da riduzione asimmetrica della rima articolare, sclerosi dell'osso subcondrale, presenza degli osteofiti e cisti subcondrali.

Quindi, un'appropriata educazione sui principi basilari di protezione delle articolazioni nelle attività quotidiane (l'economia articolare), la riduzione del carico sulle articolazioni portanti (dimagrimento) ed esercizi fisici appropriati, possono, da soli, determinare un miglioramento della sintomatologia dolorosa nelle forme più lievi senza il ricorso alla terapia farmacologica. Nei pazienti nei quali questo trattamento fallisce, possono essere utilizzati gli analgesici (paracetamolo), i farmaci antiinfiammatori steroidei (FANS), gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (COX₂ inibitori), i farmaci condroprotettori. FANS e COX₂ inibitori trovano il razionale d'uso nella riduzione dei processi flogistici che causano la liberazione di prostaglandine, nitrossido, radicali liberi e, soprattutto, la produzione di metalloproteinasi da parte dei condrociti e dei sinoviociti, e trovano indicazione nelle fasi di riattivazione clinica dell'artrosi. Il paracetamolo, alla dose di 2-3 gr/die, può essere utilizzato quale analgesico in associazione a FANS e COX₂ inibitori o

in monoterapia nelle forme di artrosi non accompagnata da fenomeni infiammatori secondari. L'uso dei farmaci condroprotettori fonda il proprio razionale patogenetico sul ruolo che il condrocita svolge nell'induzione del danno cartilagineo. Già nelle fasi iniziali dell'artrosi, il condrocita perde la capacità di regolare l'omeostasi cartilaginea e di sintetizzare ed assemblare nel modo appropriato i componenti della matrice. La terapia condroprotettiva è orientata a bloccare la progressione di malattia e stimolare i processi riparativi della cartilagine mediante la somministrazione dei costituenti elementari della matrice. Il più importante è l'acido ialuronico ma altrettanto utilizzati risultano essere anche composti a base di condroitin-solfato, glucosamina solfato, diacereina, S-adenosil-metionina, tutti somministrati per via intrarticolare. Quando l'artrosi è in fase avanzata e si sono instaurate alterazioni anatomiche che abbiano modificato in modo irreversibile la biomeccanica dell'articolazione, l'approccio chirurgico con l'applicazione di protesi, in particola-

breve

L'artrosi non è una malattia degenerativa correlata alla senescenza ma una sindrome articolare complessa, caratterizzata da alterazioni del turn-over tissutale di cartilagine ialina ed osso subcondrale e dalla flogosi della membrana sinoviale.

- Le manifestazioni cliniche sono essenzialmente rappresentate da "dolore meccanico", tumefazione ossea, deformità articolari, scrosci articolari, limitazione funzionale.
- Le lesioni radiologiche caratteristiche sono la formazione di osteofiti, la riduzione asimmetrica delle rima articolare, la sclerosi subcondrale.
- Gli esami biomemorali convenzionali risultano nella norma.

re di ginocchio ed anca, diviene la terapia più appropriata.

Le prospettive future sono volte a definire la classe dei farmaci DMOADs (Disease Modifying OA Drug), in linea con la classe dei farmaci DMARDs dell'artrite reumatoide: allo studio sono farmaci capaci di bloccare l'attività pro-catabolica che si instaura nel corso dell'OA o di favorire l'attività pro-anabolica dei condrociti.

Lettture consigliate

- Diann Stern et al. OARSI Primer. 2010.
- Aubrey J. Hough, Jr. Pathology of Osteoarthritis. In: Moskowitz RW, Howell DS, Altman RD, Buckwalter JA, Goldberg VM. *Osteoarthritis*. 3th ed. 2001; 4: 69-99.
- Iannone F, Lapadula G. The pathophysiology of osteoarthritis. *Aging Clin Exp Res* 2003; 15:364-72.
- Lapadula G, Iannone F. Chondrocytes-ECM interaction in human osteoarthritis. *Adv Exp Med Biol*. 1999; 455: 413-7.
- Rogers J, Shepstone L, Dieppe P. Is Osteoarthritis a Systemic Disorder of Bone? *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 452-7.
- Iannone F and Lapadula G. Obesity and Inflammation - Targets for OA Therapy. *Current Drug Targets*, 2010, 11, 586-598.

Test di autovalutazione

1. Quali delle seguenti strutture presenta alterazioni che svolgono un ruolo fisiopatologico primario nell'artrosi?
 - a. membrana sinoviale
 - b. osso sub condrale
 - c. cartilagine ialina
 - d. tutte
 - e. nessuna
2. Quali delle seguenti citochine svolge un ruolo centrale nell'induzione del danno cartilagineo nell'artrosi?
 - a. TNF Beta
 - b. TNF alfa
 - c. IL-6
 - d. IL-1
 - e. IL-2
3. Quale dei seguenti aspetti caratterizza il dolore artrosico?
 - a. presente a riposo
 - b. indotto dal carico
 - c. alleviato dal movimento
 - d. aumentato dal movimento contro resistenza
 - e. massimo al mattino al risveglio
4. Quali dei seguenti aspetti anatomo-radiologici caratterizza l'artrosi?
 - a. riduzione dell'ampiezza dell'interlinea articolare
 - b. osteofitosi marginale
 - c. osteosclerosi sub condrale
 - d. tutti
 - e. nessuno
5. Quale dei seguenti aspetti caratterizza la cartilagine artrosica rispetto a quella senile?
 - a. aumento del contenuto di acqua
 - b. diminuzione del condroitinsolfato
 - c. struttura dei proteoglicani conservata
 - d. concentrazione del collagene aumentata
 - e. rapporto condroitin-solfato 4/6 ratio diminuito

11.6 DISH o malattia di Forestier

Francesca Bandinelli, Marco Matucci Cerinic

La malattia di Forestier od iperostosi scheletrica diffusa idiopatica (DISH) è una patologia con incerta eziologia, caratterizzata, secondo i criteri di Resnick, da:

- apposizione ossea diffusa, migrante, che coinvolge in primo luogo il legamento intervertebrale longitudinale anteriore destro con estensione lungo il rachide per almeno quattro segmenti vertebrali;
- assenza di evidenti alterazioni discali (ostecondrosi e/o prolasso);
- assenza di osteoartrite significativa a livello delle articolazioni intervertebrali e di coinvolgimento delle sacroiliache.

Inoltre, in circa nel 30% dei casi, si può associare ad un impegno extra-assiale in particolare a livello di tendini e dei legamenti periferici.

Epidemiologia

È una patologia che colpisce prevalentemente gli uomini con età superiore ai 50 anni, con una frequenza che varia dal 5 al 35% secondo le varie casistiche, anche se l'età si può abbassare nel caso in cui i pazienti siano affetti da una malattia pluri-dismetabolica.

Eziopatogenesi

L'eziologia delle alterazioni scheletriche è piuttosto varia. Nel 40% dei casi la DISH si associa ad una sindrome dismetabolica, causata principalmente dal diabete ma anche dalla ridotta tolleranza al glucosio, dall'obesità, dalla dislipidemia, dall'iperuricemia e dall'ipertensione arteriosa. Inoltre, altre cau-

se possono essere la fluorosi, l'acromegalia e l'eccesso di vitamina A.

La malattia è generata da un processo di ossificazione del tessuto fibroso delle entesi ossia dei punti di inserzione dei legamenti e dei tendini sulle ossa.

Possono essere coinvolti i legamenti intervertebrali (più frequentemente il longitudinale anteriore e laterale), i tendini degli arti inferiori (delle ginocchia e dei talloni, meno frequentemente dei gomiti) e raramente, l'inserzione degli adduttori sulla branca ischio-pubica e sulla tuberosità ischiatica e il labbro fibrocartilagineo acetabolare a livello dell'anca.

I legamenti intervertebrali laterali dorsali sono colpiti con una preponderanza asimmetrica più comune a destra (è stato ipotizzato in passato il ruolo protettivo della pulsilità dell'aorta toracica sulla parte sinistra ma tale ipotesi non è mai stata suffragata da prove scientifiche certe).

Gli studi sulla patogenesi si sono concentrati sul ruolo degli squilibri ormonali nella genesi della malattia. In particolare, un aumento dell'insulina, dell'insulin like growth factor 1 (IGF1) e dell'ormone della crescita (GH) sembrano i principali mediatori. La positività degli aplotipi HLA A10, B8 e B27 è stata messa in correlazione alla DISH, anche se un'esatta associazione non è stata dimostrata.

Clinica

La malattia ha un andamento subdolo con una clinica spesso scarsa e caratterizzata da una notevole discrepanza tra i sintomi e

la severità del quadro radiologico. Talvolta, la diagnosi avviene in maniera accidentale in corso di esami diagnostici strumentali.

A livello della colonna vertebrale, vengono più frequentemente colpiti il tratto cervicale e dorsale con una riduzione della motilità progressiva ma non severa nella maggior parte dei casi.

A livello dorsale e lombare, possono essere presenti sintomi dolorosi misti infiammatori e meccanici con riacutizzazioni periodiche e una limitazione progressiva della motilità.

Raramente, la deformazione e il restringimento del canale vertebrale indotti dall'ossificazione dei legamenti longitudinale posteriore e dei legamenti gialli può determinare una mielopatia con sindromi parestetiche o deficit motori conseguenti.

Inoltre, il processo di ossificazione può rendere la colonna più vulnerabile ai traumi con possibili fratture delle ossificazioni legamentose.

Aspetti radiologici ed umorali

Alla radiografia tradizionale, la colonna vertebrale è caratterizzata da grossolani ponti interossei vertebrali che interessano più distretti contigui con una preponderanza a destra nel tratto dorsale (pseudosindesmofiti), molto simili a quelli che sono presenti in corso di spondiloartropatie sieronegative. L'ossificazione inizia nella sede di inserzione vertebrale del legamento sul margine anteriore e laterale della vertebra, a distanza della giunzione discovertebrale come si osserva

invece nella spondilite anchilosante. Occasionalmente, si può riscontrare una banda radiolucida tra l'ossificazione e il corpo vertebrale.

Secondo i criteri di Resnick (tabella 11.7), le articolazioni sacroiliache ed i dischi intervertebrali sono risparmiati. Tuttavia, in alcuni casi, non si può escludere una possibile sovrapposizione tra diverse malattie (sia le spondiloartropatie infiammatorie sia la patologia degenerativa), per cui la diagnosi differenziale può essere talvolta molto complessa.

Gli esami sierologici non sono rilevanti e la malattia non è associata ad elevazione degli indici di flogosi.

Terapia

Le uniche terapie efficaci sono gli anti-infiammatori, le infiltrazioni articolari steroidee e la mobilizzazione con un approccio fisioterapico adattato alla sede colpita. Negli ultimi anni, si sta valutando l'uso dei clodronati per il loro effetto antiflogistico a livello dell'inserzione legamentosa, anche se il loro utilizzo è solo aneddoto e non suffragato da studi con trials specifici.

Lettere consigliate

Resnick D, Niwayama G. Radiologic and pathologic features of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Radiology* 1976; 119 : 559-568.

Resnick D, Shaul SR, Robins JM. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): Forestier's disease with extraspinal manifestations. *Radiology* 1975; 15 : 513-524.

Tabella 11.7 - Criteri di Resnick.

presenza di banda calcifica o di ossificazione del margine antero-laterale della colonna che coinvolge almeno quattro corpi vertebrali contigui
predilezione per il lato destro della colonna
integrità dei dischi intervertebrali e delle sacroiliache
manca di anchilosi delle zigoapofisarie
rotula merlata o dentellata
ossificazione dell'aponevrosi del muscolo soleo
comparsa di ossificazione dopo eventuale artroprotesi dell'anca

Mader R, Verlaan JJ, Buskila D. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: clinical features and pathogenic mechanisms. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:741-50.

Mader R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Olivieri I, Pappone N, Verlaan JJ, Buskila D. Extraplural manifestations of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Rheumatology* 2009 ;48:1478-81.

Yaniv G, Bader S, Lidar M, Herman A, Shazar N, Aharoni D, Eshed I. The natural course of bridging osteophyte formation in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: retrospective analysis of consecutive CT examinations over 10 years. *Rheumatology* 2013 Oct 23.

Baraliakos X, Listing J, Buschmann J, von der Recke A, Braun J. A comparison of new bone formation in patients with ankylosing spondylitis and pa-

tients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a retrospective cohort study over six years. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1127-33.

Test di autovalutazione

1. Quali delle seguenti malattie può porre problemi di diagnosi differenziale con la DISH?
 - a. Spondilite anchilosante
 - b. Spondilite Psoriasica
 - c. Artrite Reumatoide
 - d. Spondilodisciti infettive
 - e. Morbo di Pott

PARTE

VII

Maurizio Cutolo

12

Reumatismi extra-articolari

12.1 Generalità

Maurizio Cutolo, Marianna Meroni

Con il termine di reumatismi extra-articolari (in inglese, *soft tissue rheumatism*) si indica una vasta ed eterogenea categoria di patologie, di maggiore frequenza nel periodo d'età compreso fra i 25 e i 45 anni, che non interessano direttamente le articolazioni, ma strutture accessorie dell'apparato locomotore tra cui tendini ed annessi, legamenti, capsule articolari, borse sinoviali e fasce muscolari.

I reumatismi extra-articolari vengono solitamente distinti in forme localizzate (tendinosi, tendiniti, tenosinoviti, capsuliti, borsiti, entesiti, sindromi dolorose miofasciali o condizioni neurovascolari locali, come l'algoneurodistrofia e le sindromi da compressione canalicolare), in cui il processo infiammatorio o degenerativo è limitato ad un'area circoscritta, ed in forme generalizzate (sindrome fibromialgica, sindrome da affaticamento cronico, iperostosi scheletrica idiopatica diffusa o DISH). Quest'ultima è già stata trattata nel capitolo dedicato alle Artrosi.

Forme extra-articolari localizzate

Le sindromi dolorose localizzate interessano, come detto, le strutture contigue e funzionalmente connesse con le articolazio-

ni, tanto che, sovente, il dolore avvertito dal paziente include anche le strutture articolari. L'eziologia di tali sindromi può essere di natura traumatico/degenerativa o infiammatoria.

Le lesioni tendinee e legamentose, escludendo i traumi diretti, sono abitualmente esacerbate da un microtraumatismo ripetuto o da un eccessivo carico funzionale. Capsuliti, borsiti ed entesiti, oltreché ad un traumatismo meccanico, sono causate da un processo flogistico che, in alcuni casi, può sottendere una patologia infiammatoria sistemica (ad esempio, nel caso delle entesiti in corso di artropatia psoriasica o di artrite reattiva).

L'eziologia della sindrome algoneurodistrofica (nota anche come distrofia simpatico-riflessa, o atrofia di Sudek), che colpisce abitualmente le estremità degli arti (mano, piede) è poco nota, ma vi è solitamente notizia di un pregresso trauma o intervento chirurgico. Sembra determinante in merito un'alterazione del sistema nervoso simpatico, cui seguono dolore ed edema, impotenza funzionale dell'arto colpito, calore e instabilità vasomotoria. La sindrome tende inoltre a cronicizzarsi: i segni di flogosi regrediscono, lasciando spazio ad un quadro di osteonecrosi, ipotrofia muscolare e cianosi cutanea.

Le sindromi canalicolari possono essere definite genericamente come neuropatie periferiche compressive con alterazioni neurologiche motorie e/o sensitive: dolore, parestesie ed impotenza funzionale. Possono interessare numerosi distretti: tra le più comuni, vi sono la sindrome del tunnel carpale (da intrappolamento del nervo mediano), la sindrome del canale di Guyon (sinovite ricorrente del flessore V dito della mano), la sindrome da costa cervicale (presenza di costa sovranumeraria che si articola con la VII vertebra cervicale e comprime il fascio vascolo-nervoso sotto-claveare).

Forme extra-articolari generalizzate

La polimialgia reumatica (PMR) è una condizione infiammatoria sistemica che colpisce generalmente soggetti anziani (dopo i 60 anni), caratterizzata da dolore importante a carico dei cingoli scapolo-omeroale e pelvico, rigidità mattutina, impotenza funzionale e, occasionalmente, astenia, anoressia, calo ponderale, febbre. Si associa ad essa un marcato rialzo degli indici di flogosi e, nel 20% dei casi, una vasculite gigantocellulare (arterite di Horton) che colpisce i vasi extra-cranici e può determinare cecità. È perciò fondamentale giungere ad una diagnosi tempestiva per evitare complicanze. Dal punto di vista classificativo, è tuttavia importante

sottolineare come la polimialgia reumatica sia da alcuni autori considerata in realtà alla stregua di una vasculite sistemica.

La sindrome fibromialgica è uno stato patologico caratterizzato da dolori cronici a livello dei muscoli e delle loro inserzioni tendinee. La diagnosi clinica, infatti, viene posta in caso di dolorabilità alla digitopressione di almeno 11 su 18 *tender point*, che sono caratteristici punti di repere localizzati in corrispondenza di una porzione di muscolo o fascia (banderella palpabile) dolente alla palpazione. Sono presenti, inoltre, disturbi concomitanti quali astenia cronica, turbe del ritmo sonno/veglia, cefalea, colon irritabile, parestesie soggettive.

L'astenia caratterizza anche la cosiddetta "sindrome da affaticamento cronico" o *chronic fatigue syndrome*; sebbene l'esistenza di tale patologia sia tuttora controversa, si è recentemente avallato il ruolo di alcune infezioni virali (ad esempio, il virus di Epstein-Barr) nella sua patogenesi, oltre alla presenza di una chiara condizione di stress cronico come nel caso della fibromialgia.

Test di autovalutazione

1. Quali delle seguenti malattie può comportare un reumatismo extraarticolare?
 - a. Artrite reumatoide
 - b. Artrite psoriasica
 - c. Spondilite anchilosante
 - d. tutte
 - e. nessuna

12.2 Polimialgia reumatica

Marco Amedeo Cimmino, Dario Camellino

La polimialgia reumatica (PMR) è una malattia infiammatoria dell'anziano che colpisce prevalentemente il cingolo scapolo-omerale, la colonna cervicale ed il cingolo pelvico. Si associa spesso a coinvolgimento sistemico, ad artrite periferica, e, talora, all'arterite temporale gigante-cellulare ed a vasculite dei grossi vasi.

Epidemiologia

La PMR è frequente nella popolazione anziana (età media alla diagnosi 70 anni) ed ha una prevalenza più elevata nelle donne e nelle popolazioni di origine scandinava. In Italia, l'incidenza è di 13/100.000 abitanti/anno e la prevalenza dello 0,4% nella popolazione adulta.

Quadro clinico

I sintomi della PMR esordiscono spesso improvvisamente con dolore al cingolo scapolo-omerale ed intensa rigidità mattutina, che impediscono ai pazienti di elevare le braccia. Molto spesso è coinvolta la colonna cervicale e, nel 50% dei casi, anche il cingolo pelvico con conseguente difficoltà a compiere movimenti complessi come alzarsi dal letto o lavarsi. In un numero variabile tra il 10% ed il 40% dei pazienti è presente una artrite periferica a polsi, metacarpo-falangee e ginocchia, situazione che complica la diagnosi differenziale con l'artrite reumatoide (AR). Raramente può far parte del quadro

l'edema improntabile del dorso delle mani e dei piedi, dovuto ad edema dei tessuti molli e tenosinovite degli estensori, descritto come "remitting seronegative symmetric sinovitis with pitting edema" (RS3PE). Molti pazienti presentano anche segni infiammatori sistemici aspecifici come febbre, iporessia, calo ponderale, e astenia.

Esami di laboratorio

Non esiste attualmente un test di laboratorio patognomonico per la PMR. Il 95% dei pazienti ha una marcata elevazione degli indici aspecifici di infiammazione (VES, PCR, fibrinogeno) e l'anemia delle malattie infiammatorie croniche. Il fattore reumatoide IgM e gli ANA non si associano alla PMR, ma possono essere occasionalmente presenti dal momento che la loro frequenza aumenta con l'età anche nei soggetti sani. Gli anticorpi anti peptidi ciclici citrullinati (anti CCP), se presenti, indirizzano la diagnosi verso l'AR.

Tra gli esami di utilizzo non routinario è aumentata nel siero la concentrazione di interleuchina 6 (IL-6), citochina considerata tipica della PMR che stimola gli epatociti a produrre le proteine della fase acuta (ad es. PCR) ed epcidina, la proteina responsabile dell'anemia. La persistenza di valori elevati di IL-6 e di bassa emoglobina sembra essere un fattore predittivo di malattia più attiva e meno responsiva alla terapia. Recentemente sono stati descritti nella PMR elevate concentrazioni di anticorpi antiferritina, che potrebbero rivelarsi un marker diagnostico.

Esami strumentali

L'esame istologico nella PMR evidenzia una modesta sinovite delle articolazioni scapolo-omerali con infiltrato infiammatorio aspecifico.

La PMR non determina una artrite erosiva e di conseguenza non necessita di esami radiografici. La risonanza magnetica e l'ecografia hanno evidenziato la frequente presenza di tenosinovite del capo lungo bicipitale e di borsite subdeltoidica. Questo reperto, quando simmetrico, è molto specifico della PMR tanto da essere stato incluso nei recenti criteri classificativi. La PET/CT, metodica costosa e non ancora standardizzata, è forse il metodo per immagini migliore per valutare nel suo complesso la PMR, mostrando la sinovite articolare (scapolo-omerali, eventuali articolazioni periferiche) e delle borse (sottacromiale, ischiatica, trocanterica, interspinosa), nonché la vasculite dei grossi vasi eventualmente associata.

Eziopatogenesi

Anche nella PMR vi è una predisposizione genetica associata agli alleli DRB1 *04 e *01 del complesso maggiore di istocompatibilità.

bilità, simile quindi a quella dell'AR. In soggetti predisposti geneticamente, un'infezione banale attiva probabilmente la malattia. È parzialmente dimostrato il ruolo di virus (virus respiratorio sinciziale, parvovirus B19, parainfluenza virus) e batteri (*Mycoplasma* e *Chlamydia pneumoniae*) come trigger della PMR. L'ulteriore elemento caratterizzante è l'età avanzata dei pazienti: questa giustifica da una parte uno stato pro infiammatorio associato alla aterosclerosi e dall'altra una risposta inadeguata alla infiammazione cronica, forse per insufficiente risposta ipotalamo-ipofisaria del surrene e conseguente minore produzione di cortisolo. L'immediata e completa risposta della maggior parte dei pazienti a dosi medio-basse di corticosteroidi supporta questa ipotesi. Il diverso profilo citochinico potrebbe spiegare perché a trigger simili possano conseguire la PMR (IL-2, IL-6), l'arterite gigantomuscolare (interferon γ , TGF β 1) o entrambe.

Diagnosi

Nei casi con quadro clinico classico, la diagnosi è piuttosto semplice e viene confermata dall'eclatante risposta al corticosteroide a dosi medio-basse. Ciononostante, molti

Tabella 12.1 – Criteri classificativi EULAR/ACR della polimialgia reumatica da applicare a pazienti di età superiore ai 50 anni, dolore bilaterale del cingolo scapolare, ed elevazione degli indici di flogosi.

CRITERI	Punteggio senza ETG	Punteggio con ETG
Rigidità mattutina >45'	2	2
Dolore o limitazione coxofemorale	1	1
Assenza di fattore reumatoide e anticorpi anti CCP	2	2
Assenza di altre localizzazioni articolari	1	1
Almeno una spalla con borsite sub deltoidea ecografica e/o tenosinovite bicipitale e/o sinovite gleno-omeroale ed un'anca con sinovite e/o borsite trocanterica		1
Entrambe le spalle con borsite sub deltoidea ecografica, tenosinovite bicipitale o sinovite gleno-omeroale		1
Un punteggio di almeno 4 con la valutazione clinica o di almeno 5 con quella clinica ed ecografica (ETG) sono indicativi di polimialgia reumatica		

pazienti hanno una storia che dura da parecchi mesi prima che venga posta la diagnosi. Questa può essere aiutata dai recenti criteri classificativi (Tabella 12.1). Essi presentano come prerequisito la presenza di dolore del cingolo scapolare ed elevazione degli indici di flogosi in soggetti con età superiore a 50 anni. La diagnosi diventa più difficile nei rari casi con indici di infiammazione normali, nei quali la diagnostica per immagini e la risposta terapeutica ex adjuvantibus possono essere di aiuto.

La diagnosi differenziale più insidiosa è quella con l'AR ad esordio senile che spesso non è possibile se non seguendo nel tempo l'evoluzione della malattia. La presenza di fattore reumatoide e anticorpi anti CCP in soggetti con artrite periferica simmetrica che risponde solo parzialmente allo steroide suggeriscono la diagnosi di AR. Tuttavia è possibile che forme di PMR pura si trasformino nel loro decorso, ottemperando ai criteri classificativi dell'AR.

Altre due malattie reumatiche che possono mimare la PMR sono le spondiloartriti sieronegative dell'anziano e l'artrite da cristalli di pirofosfato di calcio. La diagnosi differenziale include l'esame radiografico, l'analisi del liquido sinoviale e la ricerca dell'antigene di istocompatibilità HLA B27. Ulteriori condizioni che possono creare talvolta dubbi diagnostici sono la malattia di Parkinson, l'ipotiroidismo, la fibromialgia, ed i reumatismi extrarticolari che colpiscono le spalle come tendiniti e reumatismo da idrossiapatite. In genere si tratta di forme non infiammatorie con normalità degli indici di flogosi. Nella polimiosite, prevale l'ipostenia rispetto al dolore e sono elevati gli enzimi muscolari. Infine, i pazienti con PMR con importanti manifestazioni sistemiche possono fare sospettare una sottostante neoplasia, ma una correlazione tra le due condizioni non è dimostrata. Nell'occasionale paziente con PMR che non risponde allo steroide, la ricerca di una eventuale neoplasia associata è tuttavia d'obbligo.

Prognosi

La PMR è una malattia che dà grosse soddisfazioni al reumatologo in quanto i sintomi scompaiono dopo pochi giorni di terapia steroidea. La terapia deve essere tuttavia continuata per un periodo di tempo variabile tra i 6 e i 18 mesi con dosi scalari di farmaco. L'interruzione precoce del trattamento comporta ripresa dei sintomi ed una dose cumulativa finale maggiore di corticosteroidi. La prognosi della PMR è buona: i 2/3 circa dei pazienti ha una remissione completa dei sintomi anche dopo l'interruzione della terapia. Di essi tuttavia, il 30% presenta, anche dopo molti anni, nuovi episodi di PMR, artrite periferica o RS3PE che rispondono altrettanto bene al trattamento steroideo. Un sottogruppo di pazienti ha invece una malattia cronica che necessita di trattamento a tempo indefinito. Infine, la PMR può essere complicata nel suo decorso da una arterite gigantocellulare.

Cenni di terapia

Come già indicato, il prednisone al dosaggio iniziale di 7,5-15 mg die è in grado di controllare brillantemente la malattia. La dose viene diminuita gradualmente ogni mese fino alla sua interruzione: se vi sono riesacerbazioni, il trattamento deve essere ripreso all'ultima dose efficace e continuato per un ulteriore mese. Il maggiore problema legato alla terapia steroidea protratta in pazienti anziani è quello degli effetti collaterali: diabete, cataratta, osteoporosi, ipertensione sono piuttosto frequenti. Per questa ragione sono stati studiati trattamenti risparmiatori di steroide. La somministrazione di un glucocorticoide ritardo per via iniettiva e l'associazione con il metotrexate sono quelli di maggiore efficacia. Solo la prima alternativa è tuttavia associata ad una minore incidenza di effetti collaterali da glucocorticoidi. Al

In breve

- Un paziente anziano con dolore dei cingoli ha probabilmente una polimialgia reumatica.
- La diagnosi è clinica e può essere confermata dall'aumento degli indici di flogosi.
- La diagnosi differenziale tra artrite reumatoide ad esordio senile e polimialgia reumatica è talvolta impossibile.
- La polimialgia reumatica può essere complicata da una arterite (arterite gigantocellulare temporale o dei grossi vasi).

contrario sono inefficaci i farmaci biologici anti TNF α , una caratteristica che differenzia la PMR dall'AR.

Sindrome RS3PE

Si tratta di una sindrome caratterizzata da edema improntabile del dorso delle mani e, più raramente, dei piedi che ha spesso un esordio acuto e si associa a vari tipi di artrite (AR, artrite psoriasica) e anche alla PMR. Essa è frequente in soggetti di età avanzata, spesso di sesso maschile. In genere si risolve rapidamente con la terapia corticosteroidica e, almeno nell'AR, si associa ad una prognosi migliore. Non è chiaro se esista anche una forma isolata.

Lettere consigliate

- Salvarani C, Cantini F, Boiardi L et al. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 261-71.
- Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 484-92.
- Caporali R, Montecucco C, Epis O et al. Presenting features of polymyalgia rheumatica (PMR) and rheumatoid arthritis with PMR-like onset: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1021-4.

Test di autovalutazione

1. Quale delle seguenti borse è caratteristicamente colpita nella Polimialgia Reumatica?
 - a. olecranonica
 - b. prerotulea
 - c. anserina
 - d. sottoacromiodeltoidea
 - e. retrocalcaneare
2. A quale delle seguenti neoplasie si associa la Polimialgia Reumatica?
 - a. carcinoma polmonare a piccole cellule
 - b. adenocarcinoma gastrico
 - c. adenocarcinoma del colon
 - d. nessuna
 - e. tutte
3. Quali segmenti del rachide sono caratteristicamente colpiti nella Polimialgia Reumatica?
 - a. cervicale e dorsale
 - b. dorsale e lombare
 - c. cervicale, dorsale e lombare
 - d. cervicale e lombare
 - e. nessuno
4. Quale delle seguenti citochine svolge un ruolo centrale nella patogenesi della Polimialgia Reumatica?
 - a. IL-1
 - b. IL-2
 - c. IL-3
 - d. IL-6
 - e. TNF alfa
5. Quale delle seguenti malattie reumatiche pone problemi di diagnosi differenziale con la Polimialgia Reumatica?
 - a. artrite Reumatoide dell'anziano
 - b. spondilartrite ad esordio tardivo
 - c. artrite da deposizione di Cristalli di Pirofosfato
 - d. tutte
 - e. nessuna

12.3 Fibromialgia

Gianfilippo Bagnato, Marco Atteritano, Gianluca Bagnato

La fibromialgia, o meglio *sindrome fibromialgica* (SF), è una forma comune di dolore muscoloscheletrico diffuso associato ad astenia e rigidità articolare a cui possono associarsi sintomi sistemici (alterazioni del sonno, ansia o depressione, sindrome del colon irritabile, cefalea, dismenorrea), in assenza di alterazioni ematochimiche o strumentali. Il termine fibromialgia evidenzia che il dolore è localizzato sia a livello muscolare sia nelle strutture connettivali fibrose (tendini e legamenti), ed ha sostituito il termine di fibrosite poiché non si sono evidenziate alterazioni di natura infiammatoria a carico delle strutture interessate.

La FM può essere primitiva o secondaria ad altre malattie reumatiche, endocrine (in particolare a carico della tiroide), metaboliche, infettive o a traumi. Nelle forme secondarie, l'andamento è in genere correlato alla malattia sottostante, ma può procedere anche indipendentemente.

Epidemiologia

La SF, nonostante sia sicuramente la patologia maggiormente riscontrabile dal Reumatologo, soprattutto nell'attività ambulatoriale, continua ad essere sottostimata e raramente diagnosticata.

I dati epidemiologici presenti in letteratura sono relativi a valutazioni eseguite in studi su popolazione sana, che documentano una prevalenza compresa tra il 2 e il 4% (con valori notevolmente più elevati se si scorporano i dati per la sola popolazione femminile:

8-10% circa), a studi su pazienti ricoverati in ambiente internistico che evidenziano prevalenze nell'ordine del 10%, a studi su pazienti valutati in ambiente reumatologico dove la prevalenza raggiunge il 25%.

La prevalenza varia nei maschi tra lo 0% e il 3,9% e nelle donne tra il 2,5% e il 10,5%.

La forma primitiva è più frequente nel sesso femminile (89-90%) con due picchi d'insorgenza nelle fasce tra i 25 e i 35 anni di età e tra i 45 e 55 anni. Non sono escluse tuttavia dalla diagnosi la categoria dei bambini (6,2%) e quella degli anziani.

La malattia non riconosce una distribuzione geografica specifica, tuttavia è meno frequente in alcuni gruppi etnici. Questo dato, più che riferirsi a un particolare assetto genetico in grado di fornire una certa predisposizione allo sviluppo della SF, indica che gli aspetti culturali e sociali modulano l'atteggiamento nei confronti della malattia e la percezione del dolore, influenzando la frequenza della SF. Oltre a tali aspetti, costituiscono fattori di rischio per la SF un basso livello d'istruzione, punteggi elevati su scale di ansia e depressione, lo stato civile, attività lavorative ripetitive, un basso reddito.

Eziopatogenesi

L'agente eziologico responsabile della SF non è in genere identificabile, così come nel caso degli altri reumatismi extraarticolari; tuttavia, appare difficile riconoscere una singola causa. Nella quasi totalità dei casi all'esordio della SF può essere identificato

un evento scatenante, quale una malattia febbrile, oppure un trauma fisico o psichico. Di notevole interesse è l'associazione tra SF e malattie infettive, in particolare con la sindrome da immunodeficienza acquisita e con la malattia di Lyme. La presenza di alterazioni del sonno non-REM, in particolare degli stadi III e IV, è stata ipotizzata da alcuni autori come elemento causale della SF; infatti, una sintomatologia simil-fibromialgica può essere indotta in soggetti sani mediante privazione della fase quattro del sonno, ottenibile sperimentalmente. Gli aspetti polisonnografici includono una ridotta quota di sonno a onde lente, di sonno REM, di sonno totale così come un maggior numero di *arousals* e risvegli prolungati (> 10 minuti), e un pattern EEG d'intrusione di onde alfa su ritmo delta, denominato anomalia del sonno alfa-delta che tuttavia può essere osservata anche nei soggetti sani se vengono privati della fase 4 del sonno o in pazienti con dolore cronico da altre cause.

Alcuni Autori riconoscono nella compromissione del sistema di modulazione del dolore un elemento patogenetico di rilievo. Il riscontro, nei pazienti fibromialgici rispetto ai controlli sani, di minori concentrazioni plasmatiche di serotonina e 5-idrossitriptofano, maggiori concentrazioni di sostanza P cerebrale a livello dei gangli della base, supporta l'ipotesi di un'origine centrale del dolore fibromialgico, dimostrabile per altro, *ex adiuvantibus*, dall'efficacia sulla sintomatologia degli antagonisti dei recettori 5-HT3 e dei farmaci in grado di inibire il *reuptake* della serotonina. L'ipotesi centrale considerata singolarmente non giustifica tuttavia la presenza di punti elettivi di dolorabilità muscolare; è probabile che siano necessari input periferici nel mantenimento dello stato di sensibilizzazione centrale.

La frequente associazione con disturbi funzionali, quali la cefalea muscolo-tensiva, ma ancor più la stretta associazione tra sintomatologia ansioso-depressiva ed andamento del dolore, hanno suggerito l'importanza

dell'*habitus* psicologico nella patogenesi del dolore. Si è parlato, infatti, di personalità fibrositica, dell'atteggiamento perfezionistico, di un ipercontrollo delle pulsioni. Altri Autori hanno dimostrato nel corso del tempo un'associazione tra SF e disturbi di somatizzazione, disturbo di conversione, ipocondria, disturbo da dimorfismo corporeo, disturbo algico, disturbo da somatizzazione indifferenziato e disturbo somatoforme NAS. In definitiva, si è dimostrato che, anche se la severità di malattia può essere influenzata da fattori psicologici, le caratteristiche principali della malattia risultano indipendenti dallo stato psicologico e non esiste una personalità tipica della fibromialgia.

Un raccordo tra le varie ipotesi patogenetiche è supportato dalla teoria neuroendocrina, secondo la quale nei pazienti fibromialgici sono presenti numerose alterazioni dei meccanismi di *feedback* ipotalamico, coinvolti nel controllo dell'incremento ormonale, in particolare a carico dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, che determina un'inappropriata risposta allo stress. Questo è dimostrato da alcune alterazioni ormonali presenti nei pazienti fibromialgici, tra cui alti livelli di ACTH, ridotta risposta al test di soppressione con desametasone, inappropriata incremento di ACTH e prolattina dopo stimolazione con i releasing factor ipotalamici, ma anche bassi livelli plasmatici di IGF-1 ed estrogeni ed alterazione della secrezione pulsatile di GH. Tali alterazioni sono in grado di spiegare sia i sintomi centrali (astenia, disturbi del sonno e dell'umore), sia quelli periferici.

Su piano organico, altri Autori hanno dimostrato al microscopio elettronico alterazioni della fibrocellula muscolare, con vacuolizzazione dei lipidi e glicogeno e la perdita o la disomogenea distribuzione dei mitocondri e/o del reticolo sarcoplasmatico; ancora, sono state evidenziate alterazioni morfologiche delle pareti dei piccoli vasi rappresentate da ispessimento della membrana basale, rigonfiamento delle cellule endoteliali fino allo scompaginamento della barriera endoteliale. Quasi

tutte le alterazioni morfologiche e biochimiche descritte degli ultimi anni nei muscoli dei pazienti fibromialgici sono tuttavia aspecifiche. Altri Autori suggeriscono che le stimolazioni che conducono all'insorgenza del dolore potrebbero essere di natura esclusivamente funzionale. Sono state segnalate infine alterazioni immunologiche, come la ridotta attività dei linfociti CD4+ e riduzione del rapporto CD4/CD8 in circolo, l'incremento dei livelli plasmatici di interleuchina 2, l'aumentata incidenza dell'aplotipo DR4, una delezione di 44 paia di basi nel gene che codifica per il carrier della serotonina. I risultati di questi studi, tuttavia, sono spesso contraddittori, per cui non è possibile trarre conclusioni definitive circa il significato di queste osservazioni.

Resta dunque da spiegare se il *primum movens* della SF sia da ricercare a livello centrale o a livello periferico.

A prescindere dai fattori eziologici, ci sarebbe una predisposizione (il soggetto ha ereditato un sistema neurovegetativo sbilanciato verso una iperattività simpatica forse per un deficit metabolico del sistema serotoninergico), sulla quale agisce un fattore scatenante (trauma, infezione, forse anche alcuni farmaci) in grado di determinare l'insorgenza della malattia.

Quadro clinico e diagnosi

La diagnosi di FM è eminentemente clinica: in atto, infatti, non esistono indagini strumentali o laboratoristiche che trovino applicazione nella pratica clinica quotidiana. A causa della molteplicità e varietà dei sintomi il paziente percorre, di solito, una vera e propria odissea medica, durante la quale riceve diverse diagnosi e terapie. La malattia decorre in fasi di mesi o settimane, alternando periodi di remissione parziale o totale ad altri di ricomparsa e intensificazione della sintomatologia. Quasi sempre è presente un andamento stagionale, con intensificazione della sintomatologia nella stagione invernale.

Il sintomo cardine della FM è dato dal dolore, descritto per lo più come generalizzato. Classicamente, il dolore in corso di FM non risponde bene al trattamento con FANS, e viene esacerbato dall'esposizione a stress ambientali o psicologici, nonché durante l'esposizione a climi freddi o umidi. La rigidità si osserva nel 75% dei pazienti circa; è maggiore al risveglio, e anch'essa tende a peggiorare in relazione alle condizioni climatiche. Tramite l'esame clinico vanno ricercati questi due elementi fondamentali: la tensione muscolare eccessiva, in particolare a carico dei distretti muscolari tipici quali gli sternocleidomastoidei, i muscoli del collo ed i paravertebrali, e la presenza di punti elettivi di dolorabilità, i *tender points*, più evidentemente a livello delle prominenze ossee, dei punti di transizione fra muscolo e tendine, dei legamenti (Figura 12.1). Essi vanno distinti dai trig-

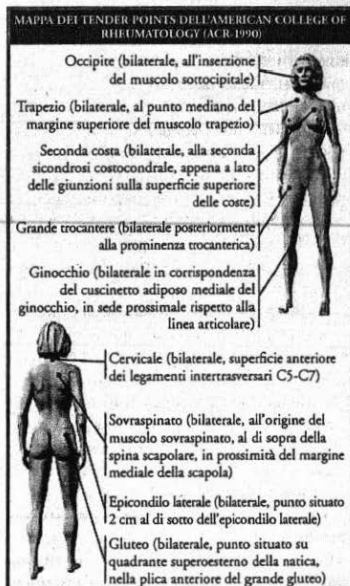


Figura 12.1 -

Tabella 12.2 – Criteri classificativi ACR 1990.

A. Storia clinica di dolore diffuso, ossia presente in tutte le seguenti aree corporee da almeno 3 mesi	
- lato sinistro del corpo	
- lato destro del corpo	
- dolore al di sopra della vita	
- dolore al di sotto della vita	
- dolore scheletrico assiale almeno in 1 sede (cervicale, torace anteriore, rachide dorsale o lombo-sacrale)	
B. Dolore alla digitopressione manuale in almeno 11 dei seguenti 18 tender points (tutti bilaterali):	
- occipite: a livello dell'inserzione del muscolo sottoccipitale	
- cervicale basso: a livello del margine anteriore spazi intertrasversali C5-C7	
- trapezio: a livello del punto mediano del margine superiore del trapezio	
- sovraspinato, all'origine: vicino al margine mediale della scapola	
- seconda costa: alla seconda giunzione costocondrale, lateralmente alla giunzione della superficie superiore	
- epicondilo laterale: 2 cm distalmente all'epicondilo	
- gluteo: quadrante supero-esterno del gluteo	
- grande trocantere: posteriormente al grande trocantere	
- ginocchio: al cuscinetto adiposo mediale prossimale alla rima articolare del ginocchio	

a) per la diagnosi di sindrome fibromialgica entrambi i criteri A e B devono essere soddisfatti;

b) la palpazione manuale dovrebbe essere effettuata con una forza approssimativa di 4 kg.

Il tender point deve essere doloroso alla palpazione per essere definito tale.

ger points delle sindromi miofasciali; infatti, la pressione su questi ultimi provoca la comparsa di dolore riferito ed irradiato, mentre la pressione dei tender point induce dolore solo nel punto ove è stata esercitata. I più comuni punti dolorosi della fibromialgia si trovano a livello dell'inserzione del muscolo suboccipitale alla base del capo, della superficie anteriore dei processi trasversi di C5-C7, del punto mediano del bordo superiore del muscolo trapezio, della spina della scapola vicino al bordo mediale dell'osso, della seconda giunzione costo-condrale, dell'epicondilo laterale, del quadrante superiore del gluteo, della parte posteriore del grande trocantere e dei cuscinetti adiposi medial del ginocchio. La tecnica più semplice per testare la presenza di tali punti consiste nella pressione di 4 Kg (che corrisponde all'incirca alla pressione necessaria per sbiancare il letto ungueale) di specifici siti anatomici. Nel 1990 l'American College of Rheumatology ha fissato dei criteri diagnostici per la SF, secondo cui la diagnosi può essere posta in presenza di dolore diffuso di almeno 11 dei 18 punti dolorosi sopra descritti (Tabella 12.2).

Nel 2010 l'American College of Rheumatology (ACR) ha proposto una serie di criteri diagnostici per la Fibromialgia che

includono sintomi comuni quali l'affaticamento (astenia), i disturbi del sonno e problemi cognitivi, oltre al dolore. I nuovi criteri standardizzano la diagnosi basata sui sintomi, affinché tutti i medici usino la stessa procedura.

Il test dei Tender Points viene sostituito da un indice di dolore diffuso [WPI, Widespread Pain Index] (Tabella 12.3) e da una scala sulla gravità dei sintomi [SS, Symptom Severity] (Tabella 12.4).

Il punteggio dell'indice di dolore diffuso [WPI] viene determinato contando il nu-

Tabella 12.3 – Indice di dolore diffuso: WPI, Widespread Pain Index (punteggio compreso tra 0 e 1)

Zona scapolare sinistra	- gamba sinistra
Zona scapolare destra	- gamba destra
Braccio sinistro	- mascella sinistra
Braccio destro	- mascella destra
Avambraccio sinistro	- petto
Avambraccio destro	- addome
Anca sinistra	- rachide cervicodorsale
Anca destra	- rachide lombosacrale
Coscia sinistra	- collo
Coscia destra	

Tabella 12.4 – Scala della severità dei sintomi: SS, severity score.

<p>Symptom Severity Scale score:</p> <p>1. stanchezza</p> <p>2. sonno non ristoratore o risveglio difficile</p> <p>3. sintomi cognitivi</p>
<p>Per ognuno dei sintomi sopra riportati indicare il grado di intensità utilizzando la seguente scala:</p> <p>0 = nessun problema</p> <p>1 = lieve: problemi di lieve entità o intermittenti</p> <p>2 = moderato: problemi notevoli, presenti spesso e ad un livello abbastanza alto</p> <p>3 = grave: disturbano gravemente la vita quotidiana.</p>
<p>Prendendo in considerazione tutti i sintomi somatici (*), indicare se il paziente ha:</p> <p>0 = nessun sintomo</p> <p>1 = pochi sintomi</p> <p>2 = diversi sintomi</p> <p>3 = una grande quantità di sintomi.</p>
<p>Lo score della scala SS è la somma della valutazione dei tre sintomi (stanchezza, sonno non ristoratore, sintomi cognitivi) più la valutazione dei sintomi somatici in generale. Il punteggio finale è compreso tra 0 e 12.</p> <p>(*) I sintomi somatici da prendere in considerazione sono: mialgia e miastenia, colon irritabile, stanchezza, preoccupazione per il proprio stato, cefalea, dolori o crampi addominali, parestesie, vertigini, insonnia, depressione, stipsi, nausea, stato ansioso, dolore toracico, offuscamento della vista, febbre, diarrea, xerostomia, prurito, dispnea, ronzio alle orecchie, fenomeno di Raynaud, orticaria, facilità alle ecchimosi, pirosi gastrica, vomito, ulcere orali, disgeusia, xerofthalmia, dispnea, inappetenza, rush cutaneo, cheratosi attiniche, ipoacusia, deflusso di capillari, pollachiuria, spasmi vescicali.</p>

ro delle aree del corpo dove il paziente ha sentito dolore nella settimana precedente. La checklist è costituita da 19 aree specifiche.

Il punteggio della gravità dei sintomi [SS] viene determinato valutando in una scala da 0 a 3, dove 3 è la peggiore, la gravità di tre sintomi comuni: l'affaticamento, il sonno non ristoratore, ed i problemi cognitivi.

Possono essere aggiunti 3 punti addizionali che rendono conto di ulteriori sintomi (somatici) come intorpidimento, vertigini, sindrome dell'intestino irritabile o depressione.

Il punteggio finale della gravità dei sintomi [del SS] è tra 0 e 12.

Per soddisfare i criteri per la diagnosi di SF il paziente deve avere:

- 7 o più aree dolenti ed il punteggio della gravità dei sintomi [SS] maggiore o uguale a 5;
- oppure da 3 a 6 aree dolenti ed il punteggio della gravità dei sintomi maggiore o uguale a 9.

I sintomi devono essere presenti da almeno 3 mesi ed il paziente non deve presentare disturbi che possano giustificare il dolore.

Come già riportato, e da non sottovalutare è la possibile presenza di altre condizioni frequentemente concomitanti: infatti sono da indagare i tratti di personalità, la qualità di vita del paziente in cui si sospetta una SF. In questi pazienti è comune la presenza di astenia, talora molto intensa, per cui le comuni attività quotidiane diventano molto gravose; di cefalea (per lo più di tipo muscolotensivo); di parestesie a carico di mani e piedi; di disturbi funzionali a livello dell'apparato gastroenterico; di dismenorrea e vescica irritabile. Il fenomeno di Raynaud e la xerostomia si riscontrano in circa il 10% dei pazienti con SF. Può essere presente una ipersensibilità a luci, rumori, odori. È comune anche la presenza di secchezza cutanea e prurito, dermatografismo cutaneo, e sensazione di tumefazione delle estremità non oggettivamente presente. Inoltre il paziente lamenta spesso difficoltà ad addormentarsi ed un sonno "leggero" e non ristoratore, manifestando, a volte, movimenti involontari a carico degli arti inferiori. A livello psicologico, si manifestano soventi sintomi di depressione ed ansia, ed è spesso presente un personalità ipersensibile e perfezionistica.

La diagnosi di FM deve essere posta in diagnosi differenziale con quelle condizioni che possono simularne la sintomatologia a verosimile patogenesi infettiva, neuroendocrinologica, chimico-ambientale, psichiatrica o muscolo scheletrica (Tabella 12.5).

Tabella 12.5 - Le sindromi simil-fibromialgiche (aspetti classificativi e patogenetici).

Verosimile natura post-infettiva Sindrome da affaticamento cronico (CFS) Malattia di Lyme Mononucleosi infettiva
Verosimile natura neuro-endocrina Sindrome delle gambe senza riposo Disturbi periodici degli arti Spasmodia
Verosimile natura psichiatrica Reumatismo psicogeno Disturbi somatoformi
Verosimile natura chimico-ambientale Sindrome da sensibilità clinica multipla Sindrome della guerra del Golfo Sindrome da impianto di protesi al silicone
Verosimile natura muscolo scheletrica Sindrome da ipermotilità articolare Sindrome da stiramenti ripetuti Sindromi dolorose miofasciali Sindrome da disfunzione temporo-mandibolare

Terapia

La terapia della FM negli ultimi 15 anni ha subito notevoli cambiamenti, infatti fino ad un decennio addietro la FM veniva raramente diagnosticata, anche perché si riteneva che tale diagnosi non fosse di alcuna utilità, in quanto si considerava la FM una patologia di natura psicogena e pertanto difficilmente curabile. I recenti progressi scientifici nel campo della FM hanno permesso di poter ottenere ottimi risultati terapeutici.

Tenuto conto tuttavia della plurifattorialità della FM, le terapie utilizzate nel controllo dei sintomi si avvalgono di trattamenti farmacologici e non farmacologici. In entrambi i 2 approcci, è comunque alla base della Medicina in genere, è fondamentale il rapporto medico-paziente e la ricerca di una buona compliance del soggetto nell'attuare la terapia intrapresa.

Terapia farmacologica

Nel trattamento della FM, vengono utilizzate due classi di farmaci: i farmaci miorelassanti, che agiscono sulla manifestazione "periferica" della FM cioè sulla contrattatura muscolare, e i farmaci che potenziano l'attività della serotonina che agiscono invece su uno dei meccanismi "centrali" della malattia. Generalmente questi farmaci vengono associati nello stesso paziente.

Una nuova opportunità terapeutica è stata l'introduzione dei *Farmaci Inibitori della Ricaptazione della Serotonina* (SSRI), utilizzati primariamente come antidepressivi, ma che si è poi visto essere estremamente efficaci su alcune delle manifestazioni della FM, in particolare sull'astenia e sull'insonnia. Da ricordare anche l'importanza dei sali di magnesio che rivestono un ruolo essenziale nel metabolismo muscolare. Altri farmaci che vengono correntemente utilizzati nella terapia della FM sono gli antiepilettici, gli analgesici centrali, alcuni antiparkinsoniani. Grande interesse stanno suscitando i *Farmaci Inibitori della Ricaptazione della Serotonina e della Noradrenalina* (SNRI), i quali agiscono su un più ampio spettro di neurotrasmettitori rispetto agli SSRI. I farmaci anti-infiammatori utilizzati per trattare molte patologie reumatiche non mostrano importanti effetti nella FM.

Terapia non farmacologica

Riguardo le terapie fisiche, sebbene siano pochi gli studi controllati, appaiono efficaci la TENS, l'elettromiografia biofeedback e la balneoterapia. La TENS ha dimostrato un'efficacia fino al 70% dei casi, come anche il biofeedback elettromiografico, metodica che ha però il limite di essere poco diffusa e quindi per lo più sconosciuta ai pazienti.

L'attività fisica e la ginnastica non sempre si sono dimostrate utili nel trattamento della FM. Infatti molti pazienti fibromialgici

In breve

- La fibromialgia, o sindrome fibromialgica o sindrome di Atlante, è una sindrome caratterizzata da dolore muscolare cronico diffuso associato a rigidità.
- La gran parte dei sintomi è comune ad altre condizioni cliniche di verosimile patogenesi infettiva (Chronic Fatigue Syndrome), neuroendocrina, chimico ambientale, psichiatrica o muscolo-scheletrica.
- La terapia si avvale di un approccio farmacologico (miorelassanti e antidepressivi) e non farmacologico (terapia fisica, cognitivo-comportamentale).

hanno riferito un netto peggioramento dei sintomi (dolore e stanchezza) con l'attività sportiva, tale da doverla sospendere; questo in effetti può essere spiegato dall'aumentata tensione dei muscoli dei pazienti fibromialgici il che comporta una diminuzione del flusso sanguigno e conseguente deficit di ossigeno e minore capacità di sopportare lo sforzo. Per cui la raccomandazione, da fare ai pazienti con FM, è quella di svolgere senza limitazioni le normali attività quotidiane (purché non troppo gravose), evitare prolungati periodi di inattività e dedicarsi ad attività sportive moderate in base all'allenamento del singolo soggetto: occorre in pratica mantenersi in movimento senza raggiungere il limite di affaticabilità del muscolo. Due tra i principali obiettivi del trattamento della fibromialgia, sono le tecniche di stiramento muscolare e di allenamento dei muscoli dolenti e l'incremento graduale del fitness cardiovascolare (aerobico). L'attività aerobica a basso o nullo impatto, come camminare, andare in bicicletta, nuotare o fare esercizi in acqua sono generalmente il modo migliore di iniziare un programma di esercizi.

Va evidenziato un interesse crescente verso le terapie non convenzionali, quali yoga e l'omeopatia che, negli ultimi anni, anche in Italia è andata sempre più diffondendosi. Alcuni studi hanno analizzato l'effetto di uno

specifico rimedio omeopatico il "Rhus Tox" con risultati però variabili.

I risultati più interessanti e duraturi sembrano essere quelli dei trattamenti multidisciplinari, che comprendono un approccio farmacologico, la fisiochinesiterapia, nonché una terapia cognitivo-comportamentale.

Lectture consigliate

- Ang DC, Kalerth AS, Bigatti S, Mazzuca SA, Jensen MP, Hilligoss J, Slaven J, Saha C. Research to Encourage Exercise for Fibromyalgia (REEF): Use of Motivational Interviewing. Outcomes From a Randomized-controlled Trial. *Clin J Pain*. 2012 Oct 5. [Epub ahead of print].
- Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, Blonna D. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Res Treat*. 2012;4:26-30.
- Bennett R. Fibromyalgia: present to future. *Curr Pain Headache Rep*. 2004;8:379-84. Review.
- Burckhardt CS, Jones KD, Clark SR. Soft tissue problems associated with rheumatic disease. *Lippincott's Prim Care Pract*. 1998;2:20-9; quiz 30-1.
- Häuser W, Wolfe F. Diagnosis and diagnostic tests for fibromyalgia (syndrome). *Reumatismo*. 2012; 64:194-205.
- Jahan F, Nanji K, Qidwai W, Qasim R. Fibromyalgia syndrome: an overview of pathophysiology, diagnosis and management. *Oman Med J*. 2012;27:192-5.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:600-10.
- Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol*. 1997;24:555-9.
- Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ. Aspects of fibromyalgia in the general population: sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. *J Rheumatol*. 1995;22:151-6.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33:160-72.

Test di autovalutazione

1. In quale di queste fasce d'età esordisce più frequentemente la Fibromialgia?
 - a. 0-9 anni
 - b. 10-19 anni
 - c. 15-25 anni
 - d. 25-35 anni
 - e. 55-65 anni
2. Quali stadi del sonno sono alterati nel paziente fibromialgico?
 - a. addormentamento
 - b. risveglio
 - c. stadio I-II
 - d. stadio III-IV
 - e. fase finale
3. Quale dei seguenti ormoni presenta una concentrazione aumentata nel paziente fibromialgico?
 - a. TSH
 - b. insulina
 - c. testosterone
 - d. ACTH
 - e. MSH
4. Quale delle seguenti condizioni è significativamente associata a fibromialgia?
 - a. gastrite
 - b. ulcera peptica
 - c. ulcera duodenale
 - d. sindrome del colon irritabile
 - e. diverticolite del colon
5. Quale è il valore della pressione da esercitare per elicitare il dolore a livello di un tender point?
 - a. 1 kg/cm²
 - b. 2 Kg/cm²
 - c. 3 Kg/cm²
 - d. 4 kg/cm²
 - e. 5 kg/cm²

12.4 Reumatismi extra-articolari localizzati

Marcello Govoni

Si tratta di un gruppo di affezioni che coinvolgono le strutture anatomiche ed i tessuti molli posti *attorno* alle articolazioni: tendini, guaine tendinee, legamenti, borse sierose, muscoli, adipe, fasce, aponeurosi ed entesi (ovvero i punti di inserzione dell'apparato mio-fascio-teno-legamentoso all'osso). Nella tabella 12.6 è riportata una classificazione dei reumatismi extra-articolari localizzati.

Tabella 12.6 - Classificazione dei reumatismi extra-articolari localizzati.

Sindromi dolorose loco-regionali
- Periartrite della spalla
- Periartrite dell'anca
- Sindromi mio-fasciali
Tendinite e tenosinoviti
Borsiti
Fasciti ed aponeurosi localizzate
Entesopatie
- infiammatorie (entesiti)
- degenerative
- endocrino-dismetaboliche
- traumatiche

Sono condizioni patologiche molto diffuse la cui reale frequenza sfugge ad un accurato controllo statistico epidemiologico anche se, con buona approssimazione, si ritiene coprano oltre un terzo delle richieste di primo consulto specialistico reumatologico e rappresentino circa il 50% delle problematiche reumatologiche di *primo contatto* nell'ambulatorio del medico di medicina generale. Spesso sono confusi con l'artrosi.

Poiché le strutture peri-articolari sono riccamente innervate, il **dolore**, non di rado associato ad una **limitazione funzionale**, è il sintomo principale che induce il paziente a consultare il medico.

Con il termine *periartriti*, per la verità abbastanza generico, si indicano alcune affezioni loco-regionali, a patogenesi mista degenerativo-infiammatoria e ad eziologia prevalentemente microtraumatica. Le sedi più frequentemente colpite sono la *spalla* e l'*anca*. Il decorso può essere variabile essendo note forme acute, subacute e croniche.

Il dolore è spontaneo, ma può essere esacerbato dalla palpazione in punti elettivi e/o dal movimento e si associa ad una impotenza funzionale spesso marcata, mentre il quadro radiologico è spesso silente tranne nei casi nei quali siano presenti *depositi calcifici periarticolari* suggestivi di tali patologie anche se non strettamente correlati alla sintomatologia (Figura 12.2).

Di grande valore diagnostico è l'ecografia che permette di esplorare la maggior parte delle strutture periarticolari con una definizione anatomica ottimale. L'ecografia è pertanto da ritenersi indagine strumentale d'elezione, complementare all'esame clinico. Quest'ultimo, oltre alla palpazione, si avvale di manovre (da effettuare con la dovuta cautela) di sollecitazione passiva o contro-resistenza delle strutture interessate dal processo patologico.

La *periartrite di spalla* è una delle più frequenti cause di "spalla dolorosa"; la lesione anatomo-patologica che ne è all'origine può avere sede in ciascuna delle strutture extra-



Figura 12.2 – Periartrite della spalla. Depositi calcifici all'insertione del muscolo sovraspinato in corrispondenza della grande tuberosità omerale. Si associa all'insertione del capo lungo del muscolo bicipite.

articolari che circondano il complesso articolare della spalla (tendini, borse, capsula articolare) e può generare quadri clinici diversi, classificabili secondo un criterio anatomico-topografico, come: a) sindrome da conflitto sub-acromiale o *impingement syndrome* caratterizzata da una sintomatologia dolorosa che si produce nel movimento di abduzione della spalla per attrito tra le strutture miotendinee della cuffia dei rotatori (soprattutto tendine sovraspinato) e la sovrastante volta osteo-fibrosa coraco-acromiale; b) tenovaginalite del capo lungo del bicipite; c) borsite subacromiale; d) capsulite retraente (o *spalla congelata*), con blocco pressoché completo della mobilità articolare.

La *periartrosi dell'anca*, meno frequente di quella di spalla, presenta un elemento aggiuntivo di complessità semeiologica derivante dal fatto che la regione anatomica interessata contiene numerose borse a sede variabile, alcune delle quali situate in profondità e pertanto non esplorabili con l'esame clinico.

I quadri principali sono la tendinite del muscolo gluteo medio, la tendinite degli adduttori, la borsite dell'ileo-psoas e le tendiniti della muscolatura ischio-pubica. Anche in questo caso il dolore è il sintomo dominante localizzato prevalentemente nella regione trocanterica, glutea o inguinale. Non di rado il dolore è irradiato alla coscia potendo simulare una radiculopatia.

Le *sindromi mio-fasciali*, classificabili secondo criteri di tipo topografico a seconda della regione interessata (cervicali, interscapolo-vertebrali, lombari), sono solitamente determinate da stati mio-contratturali di uno o più distretti muscolari, in larga parte secondari a posture anomale o a patologie articolari di natura meccanica o microtraumatica. Il dolore non è sempre facilmente localizzabile con precisione per meccanismi di proiezione riferita, derivanti dalle complesse interconnessioni a livello del midollo spinale delle afferenze sensitive di pertinenza dei distretti interessati.

Il capitolo delle *tendiniti* comprende un gruppo di affezioni che riguarda soprattutto gli ambiti della medicina sportiva e della traumatologia professionale. Frequenti la tendinite Achillea e la tendinite bicipitale. I principali fattori eziopatogenetici sono infatti da ricondurre all'*overuse* e a problemi di natura traumatica. Sotto il profilo più strettamente anatomico, nelle tendiniti, il processo patologico può interessare il corpo del tendine, la giunzione mio-tendinea e quella osteotendinea. Rotture tendinee parziali, o totali sono una possibile complicanza sia nelle forme microtraumatiche che flogistiche. Tra le possibili cause di lesioni e rotture tendinee, oltre a quelle meccaniche, meritano di essere ricordate quelle iatrogene da utilizzo prolungato di cortisone o da accidentale iniezione intra-tendinea del farmaco. Anche l'uso protratto di alcuni antibiotici chinolonici può avere un effetto lesivo sui tendini. A seguito dei processi flogistici e/o degenerativi non è inconsueto osservare la presenza di depositi calcifici nel contesto dei tendini.

Le
cessi
di sco
tenov
subac
se, fib
tendin
polso
e retra
flessio
crepit
del d
scorri
tra gli
E
posso
di aff
toide
te) e
multi
tendi
Le
sono
to lie
da co
uno
ai si
ticol
nico
scori
mus
osse
dall:
dell:
sing
flog
sali
infe
reu:
la f
per
infi
di i
me
cor
pre
pa

Le *tenosinoviti* e *tenovaginaliti* sono processi patologici che interessano le guaine di scorrimento dei tendini. Si distinguono: tenovaginaliti nodulari, essudative (acute, subacute e croniche; sierose, granulomato-se, fibrinose e purulente) e stenose (es. la *tendinite di De Quervain* nella regione del polso; il *dito a scatto* per ispessimento fibroso e retrazione del legamento arciforme in sede flessoria metacarpo-falangea). Il riscontro di crepitazioni, di rigonfiamenti e la comparsa del dolore nei movimenti e/o intoppi nello scorrimento del tendine corrispondente sono tra gli elementi semeiologici caratteristici.

È bene tenere presente che le tenosinoviti possono fare parte anche del quadro clinico di affezioni sistemiche come l'artrite reumatoide, l'artropatia psoriasica (ad es. la *dattilite*) e le connettiviti; in tal caso possono essere multifocali risultando coinvolte più guaine tendinee, anche in sedi diverse.

Le *borse sierose* (superficiali e profonde) sono strutture sacciformi chiuse, a contenuto liquido viscoso, la cui parete è costituita da connettivo lasso, rivestito all'interno da uno strato monocellulare di elementi simili ai sinoviociti della membrana sinoviale articolare. La loro funzione è di tipo meccanico contribuendo a facilitare il reciproco scorrimento di tendini, legamenti e piani muscolari rispetto alla cute o alle superfici ossee. Possono essere costanti (presenti fin dalla nascita) o accessorie (acquisite nel corso della vita). La patologia che riguarda queste singolari strutture è essenzialmente di natura flogistica (*borsiti*), secondaria a fattori causali diversi di natura meccanica, traumatica, infettiva, microcristallina o nell'ambito di reumatismi infiammatori sistemici. Talvolta la patologia bursale a carico delle borse superficiali, quando mancano evidenti segni di infiammazione, viene definita con i termini di *igromi* o *cisti sinoviali*. Alcune tra le forme più frequenti sono la borsite olecranonica in corso di gotta o artrite reumatoide, la borsite pre-rotulea e la borsite anserina (o della zampa d'oca, nella regione del ginocchio). Anche

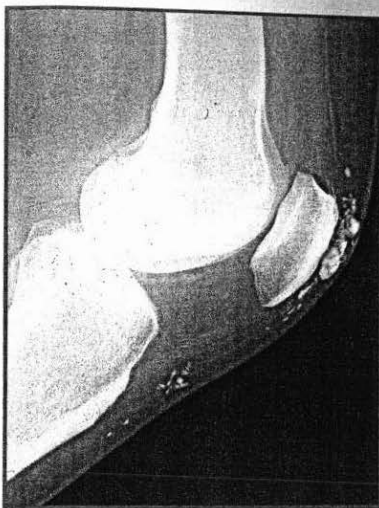


Figura 12.3 – Borsite calcifica (su base microtraumatica cronica) in sede pre e sotto-patellare.

in questi casi non è raro osservare la presenza di depositi calcifici nel contesto delle borse infiammate (Figura 12.3).

Le *fascie connettivali*, le *aponeurosi* ed i *retinacoli* sono espansioni connettivali di tipo fibroso localizzate in varie sedi, più o meno in profondità, deputate a funzioni di scorrimento, contenimento, separazione ed interconnessione di muscoli o gruppi muscolari e di collegamento tra questi e le corrispondenti inserzioni ossee. Gli eventi patologici che riguardano queste strutture riconoscono moventi prevalentemente di natura microtraumatica, ma possono essere anche di natura infiammatoria o dismetabolica (diabete). Un elemento che le accomuna, rappresentando una componente costante della reattività dei tessuti connettivi ad insulti di varia natura, è la neoformazione di tessuto fibroso che determina un ispessimento ed una retrazione cicatriziale con intuibili conseguenze sul piano funzionale del distretto interessato. In quanto di pertinenza reumatologica me-

ritano di essere ricordate l'aponeurosite palmar (malattia di Dupuytren, con retrazione in flessione di uno o più dita della mano), di riscontro frequente nei pazienti affetti da diabete, e quella plantare (malattia di Ledderhose, a livello del piede).

Patologia delle entesi. Con il termine *entesi* (dal greco *εντασις*= tensione, punto di unione) si identifica il punto di inserzione all'osso di capsule articolari, tendini, legamenti, aponeurosi, fasce e retinacoli. Si tratta di siti anatomici complessi dislocati in varie parti dello scheletro nei quali si realizza una graduale trasformazione del tessuto fibroso teno-legamentoso nel tessuto osteo-periostale, talora con l'interposizione di aree di tipo fibro-cartilagineo. Secondo vedute più recenti le entesi rappresentano un complesso anato-funzionale denominato *organo entesale* la cui principale funzione è quella di dissipare e modulare lo stress meccanico da trazione e compressione esercitato all'interfaccia osteotendinea o osteo-legamentosa. La patologia delle entesi è condizione assai frequente, anche se spesso trascurata, caratterizzata da una sofferenza cronica di tipo infiammatorio o distrofico-degenerativo. Le sedi più colpite sono le aree entesali della colonna vertebrale, del ginocchio, del gomito e del calcagno.

Si distinguono entesopatie infiammatorie, degenerative, endocrine, metaboliche e traumatiche.

Entesopatie infiammatorie o entesiti compaiono nel corso di diverse malattie reumatiche, in particolare nelle spondiloartriti sieronegative (si veda il capitolo su spondilite anchilosante, artropatia psoriasica, sindrome di Reiter) delle quali rappresentano un importante marcatore clinico e anatomico-patologico costituendo una vera e propria *area bersaglio*. Un importante elemento diagnostico è la presenza di fenomeni erosivi identificabili con una buona radiografia o, ancor meglio, con l'esame ecografico. Lo studio in risonanza magnetica (RM) ha aggiunto ulteriori elementi documentando come le alterazioni flogistiche non si limitino alla porzione

tendinea dell'entesi, ma coinvolgono anche l'osso sottostante evidenziando un quadro di *edema osseo*, lesione elementare che traduce la sofferenza iperemica dell'osso adiacente.

Le entesopatie degenerative sono prevalentemente provocate dal surmenage funzionale o comunque da meccanismi di tipo traumatico; possono manifestarsi in vari distretti ove, col tempo, possono associarsi a processi di ossificazione che danno luogo ai caratteristici speroni ossei o entesofiti. Mancano in questi casi gli aspetti erosivi che caratterizzano le forme flogistiche. A seconda delle varie localizzazioni le tendinopatie inserzionali sono conosciute con vari eponimi: gomito del tennista (epicondilita), gomito del golfista (epitrocleite), pubalgia del calciatore, achilodinia del podista. Una forma generalizzata di entesopatia degenerativa caratterizzata da una particolare propensione alla ossificazione delle aree entesali è la *Polientesopatia Iperostotante Dismetabolica* (PID) conosciuta nel mondo anglosassone come DISH (*Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis*). L'attributo "dismetabolica" trae origine dalla frequente associazione con alterazioni del metabolismo glucidico, purinico e lipidico.

Le entesopatie traumatiche sono essenzialmente appannaggio degli atleti e di alcune attività professionali. Non di rado, in questi casi possono concomitare lacerazioni tendinee e/o distacchi ossei parcellari da trazione.

Cenni di terapia

I reumatismi extra-articolari localizzati costituiscono un complesso di forme le cui conoscenze anatomico-patologiche ancora limitate si riflettono in un certo empirismo terapeutico ove molto è ancora controverso. Per una corretta strategia terapeutica sono di fondamentale importanza l'esattezza della diagnosi, che oggi può avvalersi di moderne ed affidabili tecniche di imaging (ecografia, RM), l'eliminazione dei fattori di aggravamento ed il controllo del dolore al

fine
che
blen
ci si
sio
sant
cald
tras
tens
loca
mira
stim
di p
o de
ciali
un a
a ba
ung
med
trico
tà te
scien
sotte
va le
di i
nee,
più
di o
so l
a fa
acur
ci, è
riab
e/o
la fu
ni c
mec
gica
imp

Leti
D'A
(
Pelle
t
s

fine di impedire la cronicizzazione, evento che introduce ulteriori e più complessi problemi terapeutici. Per il controllo del dolore ci si avvale di mezzi farmacologici (analgesici semplici, anti-infiammatori, miorilassanti) e mezzi fisici (riposo, applicazione di caldo o freddo, laserterapia, massaggio, ultrasuonoterapia, elettrostimolazione a bassa tensione o TENS, agopuntura). Le terapie locali si propongono di intervenire in modo mirato nelle sedi ritenute all'origine dello stimolo algogeno; prevedono l'infiltrazione di preparati cortisonici a lenta liberazione o depot, la mesoterapia (iniezioni superficiali di cocktail farmacologici contenenti un anestetico locale) e le terapie percutanee a base di preparati per uso topico (creme, unguenti, gel) veicolabili più in profondità mediante l'applicazione di un campo elettrico (ionoforesi). L'efficacia di tali modalità terapeutiche si basa tuttavia su evidenze scientifiche non conclusive. Merita di essere sottolineato il fatto che la terapia infiltrativa locale con preparati steroidei non è priva di inconvenienti quali le discromie cutanee, le atrofie del grasso sottocutaneo e le più gravi rotture tendinee. L'applicazione di ortesi come gli *splint*, mettendo a riposo le strutture interessate, può contribuire a facilitare la guarigione. Superata la fase acuta, specialmente nei quadri periartriti, è molto importante iniziare un percorso riabilitativo di tipo fisiochinesiterapeutico e/o occupazionale allo scopo di recuperare la funzionalità del distretto colpito. In alcuni casi particolarmente resistenti alla terapia medica può esservi un'indicazione chirurgica (es. epicondilita cronica, sindrome da impingement).

Lettere consigliate

D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 473-486.

Pellegrini P. Generalità sulle periartriti o periartrite e sulla patologia muscolare a sintomatologia similreumatica. In: P. Pellegrini (ed.), "Semeiotica

In breve

- I reumatismi extra-articolari localizzati sono la più frequente forma di patologia reumatologica che si riscontra nella pratica clinica. Sono spesso confusi con l'artrosi.
- Il corretto riconoscimento dei reumatismi extra-articolari si basa su un'accurata semeiologia clinica volta a localizzare il più precisamente possibile l'origine del sintomo doloroso.
- L'ecografia, particolarmente adatta a visualizzare le parti molli, è l'indagine strumentale di prima scelta. La radiologia convenzionale può essere utile nella identificazione di processi calcifici e/o di ossificazione periartrici che non di rado si osservano in questo gruppo di affezioni.
- I reumatismi extra-articolari localizzati ed in particolare le tenosinoviti e le entesiti possono anche essere manifestazioni extra-articolari di patologie sistemiche croniche a carattere infiammatorio come l'artrite reumatoide, le spondiloartriti sieronegative.
- Per una corretta strategia terapeutica sono di fondamentale importanza l'esattezza della diagnosi, l'eliminazione dei fattori di aggravamento ed il controllo del dolore con mezzi farmacologici o fisici. Per il recupero della funzione la riabilitazione, la terapia occupazionale e la fisiochinesiterapia rappresentano un importante ed insostituibile presidio terapeutico.

Reumatologica", Piccin (ed.), Padova, 1998, Vol 5/1, pp. 3531-3559.

Rees JD, Wilson AM, Wolman RL. Current concepts in the management of tendon disorders. *Rheumatology* 2006; 45: 508-521.

Scutellari PN, Orzincolo C, Govoni M, Trotta F. Reumatismi extra-articolari. In: Orzincolo C, Scutellari PN, Trotta F (eds.). "La radiografia digitale in reumatologia". G. Gnocchi (Ed.), Napoli, 1998, pp. 251-266.

Trotta F. Reumatismi extra-articolari. In Magnani B: "Terapia medica nella pratica clinica". Milano: McGraw-Hill. 1996, pp 697-711.

Test di autovalutazione

1. Cosa si intende per reumatismi extra-articolari localizzati?
 - a. malattie reumatiche sistemiche che interessano gli organi interni

- b. gruppo di affezioni a carattere flogistico e/o degenerativo che coinvolgono le strutture anatomiche ed i tessuti molli posti attorno alle articolazioni
 - c. la sindrome fibromialgia
2. Le principali cause di reumatismi extra-articolari sono:
- a. meccaniche, da iper-uso e/o da micro-trauma ripetuto
 - b. metaboliche
 - c. infiammatorie
3. La sindrome da "impingement" è una patologia
- a. dell'anca
 - b. del gomito
 - c. della spalla
4. Le entesi sono:
- a. i punti di inserzione all'osso di capsule articolari, tendini, legamenti, aponeu-rosi, fascie e retinacoli
 - b. strutture legamentose che stabilizzano le articolazioni
 - c. strutture fasciali che collegano diversi gruppi muscolari tra di loro
5. La metodica di elezione per la diagnostica dei reumatismi extra-articolari è
- a. la radiografia convenzionale
 - b. la scintigrafia
 - c. l'ecografia

12.5 Sindrome del tunnel carpale

Eleonora Bellucci, Francesco Porta, Marco Matucci Cerinic

Definizione ed epidemiologia

La Sindrome del Tunnel Carpale (STC) è la più frequente neuropatia da compressione degli arti superiori. Viene definita come una neuropatia sintomatica da compressione del nervo mediano a livello del polso, caratterizzata dal punto di vista fisiopatologico da un'aumentata pressione all'interno del tunnel carpale e da una consensuale perdita di funzione del nervo mediano a questo livello.

Risulta essere più frequente nel sesso femminile, con una prevalenza tra le donne del 9,2% e negli uomini del 6%. L'incidenza è stimata essere al di sopra dei 276 casi ogni 100.000 abitanti per anno. La fascia di età maggiormente colpita è quella tra i 40 e 60 anni. È infrequente nei bambini e negli adolescenti, quando presente in questi, è riconducibile ad una storia di traumi o a disordini ereditari come le malattie lisosomiali da accumulo.

Dal 2003 è stata inserita nella lista delle patologie occupazionali, ed è la sesta tra le più frequenti patologie correlate all'attività lavorativa. In particolare è associata ad occupazioni che prevedono l'utilizzo di strumenti vibranti, di attività ripetitive di flessione ed estensione del polso e di presa della mano.

Anatomia

Il tunnel carpale è un passaggio situato sul lato palmare del polso, il suo pavimento è costituito dorsalmente dalle ossa del carpo, la parte superiore sul lato volare è invece rap-

presentata dal legamento trasverso del carpo. Attraverso il tunnel decorrono il nervo mediano e nove strutture tendinee, i quattro tendini flessori superficiali delle dita (3° e 4° superficiali rispetto a 2° e 5°), i quattro tendini flessori profondi delle dita e il flessore profondo del pollice, tutti compresi all'interno delle proprie guaine.

Il nervo mediano è un nervo misto sensitivo-motorio, che prende origine dall'unione dei tronchi secondari mediale e laterale del plesso brachiale. Le fibre nervose che lo costituiscono sono provenienti dai metameri C5-C6-C7-C8 e T1.

L'innervazione sensitiva si distribuisce sul lato anteriore, alla regione dell'eminanza tenar, alle prime tre dita e alla parte mediale del quarto dito, mentre sul lato dorsale tale innervazione riguarda unicamente la cute delle falangi distali.

Dal punto di vista motorio il nervo mediano a valle del tunnel innerva: i muscoli dell'eminanza tenar (m. abduktore breve del pollice, m. opponente del pollice e m. flessore breve del pollice) e il primo e secondo muscolo lобрicale.

Fisiopatologia ed eziologia

Nella maggior parte dei casi l'eziologia di tale sindrome rimane incerta, si parla quindi di sindrome del tunnel carpale idiopatica. La fisiopatologia di questo disordine sembrerebbe riconducibile ad un'aumentata pressione a livello del tunnel carpale, la compressione del nervo porterebbe ad una congestione venosa

dei vasa nervorum e ad una conseguente reazione infiammatoria con edema. L'edema a livello epineurale favorirebbe la proliferazione di fibroblasti e il successivo incremento di tessuto connettivo, portando alla distruzione dell'epinevrio e dell'endonevrio con formazione di cicatrici fibrotiche che causano un blocco del flusso assoplasmatico e determinano l'aumento del diametro del nervo mediano.

All'interno del tunnel carpale il nervo mediano decorre a stretto contatto con i tendini flessori delle dita, a questo livello soprattutto a causa di attività ripetitive della mano e quindi a causa dei continui scorrimenti dei tendini, viene a determinarsi una situazione reciproca di stress e microtraumatismo a carico del tessuto sinoviale della guaina tendinea e a carico del nervo.

In particolare sembrerebbe giocare un ruolo fondamentale nello sviluppo dell'aumentata pressione a livello del tunnel, l'alterazione del tessuto sinoviale del tendine. La compressione dei tendini stessi con il legamento trasverso del carpo durante i movimenti del polso e delle dita, determina un danno della sinoviale e un conseguente aumentato deposito di tessuto connettivo, responsabile dell'incremento pressorio a livello del tunnel carpale.

Le forme secondarie di STC sono invece distinguibili in due gruppi: quelle dovute ad alterazioni anatomiche e quelle da causa fisiopatologica/parafisiologica:

- Nella STC secondaria ad alterazioni anatomiche distinguiamo, le condizioni dovute a modifiche dello spessore del canale del carpo come le anomalie ossee congenite e l'acromegalia; e quelle da aumentato contenuto del canale. Tra quest'ultime ritroviamo le fratture, la sublussazione dello scafoide, la presenza di varianti muscolotendinee, i tumori ossei, l'ipertrofia sinoviale, i gangli sinoviali e l'instaurarsi di ematomi.
- Nella STC dovuta ad alterazioni fisiopatologiche le cause sono riconducibili a

neuropatie, condizioni infiammatorie e condizioni di alterato bilancio idrico.

Tra le neuropatie la patologia di più frequente riscontro risulta essere il diabete seguita dalle neuropatie carenziali, paraneoplastiche, alcoliche, tossiche e autoimmuni (come quelle in corso di vasculiti).

Le condizioni infiammatorie in cui è possibile riscontrare tale sindrome sono l'artrite reumatoide, le artriti microcristalline, la polidermatomiosite, la sclerosi sistemica, il lupus eritematoso sistemico, le infezioni (come ad esempio la tubercolosi) e infine molto frequentemente le tenosinoviti aspecifiche.

Negli stati di alterato bilancio idrico le condizioni responsabili della STC possono essere parafisiologiche come la gravidanza e la menopausa; altre sono riconducibili ad alterazioni endocrinologiche (ipertiroidismo, ipotiroidismo ed obesità) oppure in corso di insufficienza renale, epatica e cardiaca. Nei pazienti sottoposti ad emodialisi quando presente la STC è riconducibile spesso ad accumulo di B2 microglobulina in corso di amiloidosi secondaria.

Clinica

I sintomi e i segni caratteristici della sindrome del tunnel carpale possono essere classificati in 3 stadi.

Il primo stadio in cui è presente una sensazione di gonfiore e di intorpidimento della mano, responsabile dei caratteristici risvegli notturni. Il paziente in questa fase lamenta presenza di fastidiosi formicolii e di dolore a carico del territorio d'innervazione del nervo mediano (ma spesso a tutta la mano), che possono irradiarsi all'avambraccio e alla spalla. Solitamente al risveglio persiste una sensazione di rigidità dell'arto.

Il secondo stadio si caratterizza per il persistere della sintomatologia parestesica durante le ore diurne, soprattutto in seguito all'esecuzione di movimenti ripetitivi delle dita o della mano. In questa fase si aggiungono

no deficit di tipo motorio che si manifesta con difficoltà alla prensione degli oggetti, che spesso cadono di mano.

Una caratteristica abbastanza frequente è l'intermittenza della sintomatologia, inoltre il dolore e le parestesie possono essere riferiti in sede atipica (territorio di innervazione del nervo ulnare). La STC si manifesta prevalentemente con carattere di monolateralità, ma esistono anche forme bilaterali in relazione ai fattori patogenetici che sottendono la sindrome.

Il terzo stadio si manifesta invece con la comparsa di ipo-atrofia dell'eminanza tenar, in questa fase i sintomi sensitivi possono attenuarsi.

Diagnosi

Il primo passo per la diagnosi di STC è il sospetto clinico sollevato sulla base dei reperti clinici ed anamnestici. Alcune manovre semeiologiche aiutano nell'individuare il coinvolgimento del nervo tra queste:

- La compressione del canale carpale: consiste nel mantenere una pressione a livello del canale del carpo per un minuto, con la mano in posizione di dorsiflessione. Tale manovra se positiva evocherà le caratteristiche parestesie.
- Segno di Tinel: la percussione digitale sul nervo mediano, sul versante volare che evoca una sensazione di scarica elettrica di breve durata. Questo test risulta però essere scarsamente specifico con percentuali variabili del 30-94% ed una sensibilità tra il 48-73%.
- Segno di Phalen: consiste nella flessione forzata del polso per circa 30 secondi operata dall'esaminatore o dal paziente stesso opponendo in flessione le facce dorsali delle mani. La specificità e la sensibilità di questo test risultano essere rispettivamente 40-98% e 67-83%.
- Test dello sfigmomanometro: una pressione applicata con lo strumento al di sopra

della sistolica per una durata di 30 secondi evoca la sintomatologia tipica.

Ai test provocativi sopracitati si aggiungono le manovre per la valutazione della forza muscolare tra cui la prova della pinza e l'abduzione del pollice contro resistenza; le manovre per la valutazione della sensibilità e della gnosi tattile.

La conferma del sospetto clinico di compromissione del nervo mediano, avviene attraverso l'esecuzione dell'elettromiografia (EMG) che rappresenta il gold standard. Le principali alterazioni che si evidenziano sono inizialmente l'aumento della latenza distale sensitivo-motoria successivamente la comparsa di potenziali di fibrillazione ed infine i segni di denervazione. Si possono inoltre ottenere indicazioni circa la localizzazione di compressione del nervo.

L'imaging ultrasonografico riveste un ruolo importante nella conferma diagnostica, alcuni studi hanno dimostrato come l'accuratezza di questa metodica sia elevata e in molti casi simile a quella dell'EMG. L'ecografia è in grado di fornire una valutazione morfologica del nervo (struttura fascicolare e dimensioni) ma soprattutto è in grado di evidenziare cause locali di compressione del nervo come le tenosinoviti dei tendini flessori, le anomalie ossee, la distensione articolare e l'eventuale presenza di lesioni occupanti spazio.

La risonanza magnetica così come l'ecografia è in grado di determinare le cause di STC, ma poiché risulta essere un'indagine costosa viene riservata a casi selezionati per la diagnosi differenziale.

Diagnosi Differenziale

La diagnosi differenziale di STC viene fatta nei confronti di:

- Cervicobrachialgie radiculopatiche (per osteofitosi ed ernie discali)
- Sindrome dello sbocco toracico
- Sindrome del pronatore rotondo

- Compressioni del nervo mediano in altri sedi dell'avambraccio
- Tumori midollari
- Malattie demielinizzanti

Terapia

Il trattamento della STC può prevedere: la terapia della malattia di base (se la sindrome è espressione di una malattia sistemica), la terapia fisica (splinting), la terapia locale (infiltrativa o ultrasuoni) e la terapia chirurgica.

La scelta tra questi trattamenti si basa su un'accurata diagnosi differenziale e sulla valutazione degli indici decisionali. Questi ultimi comprendono la definizione dello stadio di malattia, attraverso la misurazione della compromissione nervosa (EMG) e la valutazione diagnostica delle possibili cause locali (reversibili o suscettibili al solo intervento chirurgico) o sistemiche (anamnesi, esami ematochimici).

La terapia locale con iniezioni di corticosteroidi (in alternativa per os) è indicata in corso di tenosinovite dei flessori, infiammazione articolare e presenza di cisti sinoviali. Altri tipi di terapia conservativa sono l'utilizzo di ultrasuoni o di splint. Quando le terapie locali falliscono è utile riconsiderare le cause sistemiche, se confermata la causa locale o nei casi di compromissione grave del nervo (denervazione) è possibile ricorrere alla terapia chirurgica.

Lettere consigliate

- AAOS, A.A.o.O.S. Clinical Guidelines on diagnosis of carpal tunnel syndrome. 2009.
de Krom, M.C., et al. Carpal tunnel syndrome: prevalence in the general population. *J Clin Epidemiol*, 1992. 45: 373-6.

- Karjalainen A, N.E. Occupational Diseases in Europe in 2001. 2001. European Communities: Statistics in focus. (15/2004).
Gelberman, R.H., et al. The carpal tunnel syndrome. A study of carpal canal pressures. *J Bone Joint Surg Am*, 1981. 63: 380-3.
Thomas, P.K. and P.M. Fullerton. Nerve Fibre Size in the Carpal Tunnel Syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1963. 26: 520-7.
Yoshii, Y., et al. The effect of wrist position on the relative motion of tendon, nerve, and subsynovial connective tissue within the carpal tunnel in a human cadaver model. *J Orthop Res*, 2008. 26: 1153-8.
Bay, B.K., N.A. Sharkey, and R.M. Szabo. Displacement and strain of the median nerve at the wrist. *J Hand Surg Am*, 1997. 22: 621-7.
Osamura, N., et al. Evaluation of the material properties of the subsynovial connective tissue in carpal tunnel syndrome. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 2007. 22: 999-1003.
Alfonso, C., et al. Diagnosis, treatment and follow-up of the carpal tunnel syndrome: a review. *Neurol Sci*, 2010. 31: 243-52.
Kuhlman, K.A. and W.J. Hennessey. Sensitivity and specificity of carpal tunnel syndrome signs. *Am J Phys Med Rehabil*, 1997. 76: 451-7.
Klauser, A.S., et al. Carpal tunnel syndrome assessment with US: value of additional cross-sectional area measurements of the median nerve in patients versus healthy volunteers. *Radiology*, 2009. 250: 171-7.
Visser, L.H., M.H. Smidt, and M.L. Lee. High-resolution sonography versus EMG in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008. 79(1): 63-7.

Test di autovalutazione

1. Quale delle seguenti malattie reumatiche non si associa a sindrome del tunnel carpale?
 - a. artrite Reumatoide
 - b. gotta
 - c. sclerosi Sistemica
 - d. osteoporosi
 - e. lupus eritematoso sistemico

13

Principali malattie dell'osso

13.1 Osteoporosi

Maurizio Rossini, Davide Gatti, Ombretta Viapiana, Silvano Adami

Introduzione

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da un deficit del tessuto osseo, sia quantitativo (ridotta massa ossea) che qualitativo (macro e microarchitettura, proprietà materiali), che si traduce in un aumento del rischio di frattura.

La sua incidenza aumenta con l'età sino ad interessare la maggior parte della popolazione ultraottantenne. Secondo stime recenti si ritiene che in Italia ci siano circa 3,5 milioni di donne ed 1 milione di uomini affetti da osteoporosi. Se consideriamo donne di 50 anni il "life time risk" di andare incontro ad una frattura osteoporotica (cioè ad una frattura del polso distale o di un corpo vertebrale o del femore prossimale) supera il 40% mentre è di circa il 20% nei maschi.

Fisiopatologia

Il tessuto osseo non è una struttura inerte dal punto di vista metabolico, ma è soggetto ad un continuo processo di rimodellamento che ha lo scopo di contribuire all'omeostasi minerale, di adeguare la struttura ossea ad eventuali cambiamenti delle linee di forza e di rimuovere e rimpiazzare l'osso logorato (accumulo di micro-cracks con l'usura ed il tempo).

I processi di rimodellamento si realizzano a livello di microsistemi cellulari (unità di rimodellamento) nei quali sono presenti cellule con funzione riassorbente (osteoclasti) ed altre con attività neoformatrice (osteoblasti). Quando si afferma che i fenomeni di riassorbimento e quelli di neoformazione sono accoppiati significa che, in condizioni normali, ad una quantità di osso distrutto nell'unità di tempo corrisponderà una pari quantità di osso neoformato con un bilancio finale in pareggio.

L'osteoporosi, cioè la riduzione della massa ossea per unità di volume, può essere il risultato di diversi processi fisiopatologici spesso combinati tra loro. I due processi più importanti sono:

1. Uno sbilanciamento tra distruzione e neoformazione a livello di ogni singola unità di rimodellamento, per la prevalenza assoluta (aumento dell'attività osteoclastica) o relativa (inadeguatezza di quella osteoblastica) dell'attività riassorbente. La conseguenza è la negativizzazione del bilancio scheletrico. Questo meccanismo è alla base della perdita ossea che si verifica sia nel maschio che nella femmina anche prima della menopausa. La causa più comune è l'invecchiamento, ma può conseguire anche ad altre condizioni come: immobilizzazione, terapia cortisonica, varie condizioni morbose.

2. L'aumento del turnover osseo (ovvero delle unità di rimodellamento osseo) che si associa ad esempio alla riduzione della produzione estrogenica con la menopausa, tende ad amplificare i processi di perdita legati ad invecchiamento, farmaci o patologie osteopenizzanti.
3. L'osteoporosi può anche risultare da deficit qualitativo del tessuto osseo. Ad esempio, a livello del tessuto spugnoso, un repentino disaccoppiamento tra riassorbimento e neoformazione, può associarsi al sovvertimento irreversibile della struttura trabecolare (es. perforazione delle trabecole ossee).

Recenti studi hanno evidenziato che l'attività osteoclastica è prevalentemente regolata dalle citochine osteoprotegerina e RANK ligando, mentre quella osteoblastica è primariamente regolata dal sistema WNT, ed in particolare da due suoi inibitori fisiologici: sclerostina e DKK1. Un importante ruolo regolatorio è svolto dagli osteociti, i quali producono sclerostina in risposta a fattori fisici o bioumoral, endocrini e paracrin.

Clinica

L'unica manifestazione clinica dell'osteoporosi è legata al rischio di fratture. La frattura da osteoporosi postmenopausale più precoce è quella a carico del radio distale, che di solito guarisce senza esiti. Dopo la sesta decade di vita le fratture più frequenti sono quelle che interessano i corpi vertebrali (schiacciamenti) per traumi anche modesti (es. sollevare un peso). La frattura vertebrale determina dolore di solito molto acuto a livello della vertebra schiacciata, irradiato anteriormente, e che si protrae per 2-4 mesi. Chi ha avuto una frattura vertebrale ha un rischio 5-10 volte superiore di andare incontro a breve ad un'altra frattura. Le fratture multiple provocano cifosi ingravescente e rachialgia cronica. Dopo la 7-8ª decade le fratture del femore prossimale diventano fre-

quenti sino a rappresentare una delle cause più comuni di morte e di invalidità permanente.

Fattori di rischio

L'osteoporosi e la frattura osteoporotica hanno una patogenesi multifattoriale.

Un ruolo rilevante viene giocato dalla genetica. La genetica sembra essere il maggior determinante della variabilità interpersonale della massa ossea intervenendo sia sull'entità del picco di massa ossea che sulla velocità di perdita in età avanzata.

Esistono tuttavia numerosi altri fattori che posso amplificare il rischio fratturativo. Tra questi quelli che presentano un importante livello di evidenza sono:

- la ridotta massa ossea
- una precedente frattura da fragilità
- l'età.

Oltre a questi fattori di rischio più importanti ve ne sono molti altri la cui valutazione può diventare utile soprattutto quando sono facilmente identificabili e quantificabili. Alcuni di questi fattori agiscono mediante la riduzione della massa ossea, mentre altri con meccanismi totalmente indipendenti dalla Bone Mineral Density (BMD) quasi sempre connessi alla propensione a cadere (Tabella 13.1). La valutazione anamnestica dei fattori di rischio è importante per sospettare una condizione di ridotta BMD e quindi indicare l'opportunità di un'indagine densitometrica, oppure per integrare il risultato della BMD al fine di calcolare meglio il rischio di frattura del paziente, mediante il ricorso a specifici algoritmi (FRAX® o DEFRA).

Diagnosi

L'indagine densitometrica con tecnica dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) consente di misurare in modo accurato e preciso la massa ossea ed in particolare la sua

Tabella 13.1 – Classificazione dei principali fattori di rischio di frattura.

Fattori che si associano a ridotta BMD	Fattori che aumentano rischio cadute	Fattori che si associano ad aumentato rischio di cadute e ridotto BMD
Sesso femminile	Disabilità	Carenza di vitamina D
Menopausa precoce	Fattori ambientali	Età
Ipogonadismo	Abuso benzodiazepine	Basso peso corporeo
Immobilità	Scarsa acuità visiva	Abuso alcolico
Scarso apporto calcio		

BMD espressa in g/cm² di superficie ossea proiettata. La BMD rappresenta il principale predittore del rischio di frattura giustificando il 60-80% della resistenza meccanica dell'osso. L'OMS ha definito dei livelli densitometrici che permettono di formulare una diagnosi densitometrica di osteoporosi. Il dato densitometrico deve essere espresso come T-score. Questo score è costituito dal rapporto tra il valore misurato e il valore medio di soggetti adulti sani dello stesso sesso (valore che definisce il cosiddetto picco di massa ossea). Secondo le indicazioni della OMS i risultati della BMD devono essere espressi secondo la seguente classificazione:

1. **normalità** quando il T-score è compreso fra +2,5 e -1,0 DS (la BMD del paziente è cioè fra 2,5 deviazioni standard (DS) sopra la media di un giovane adulto e 1 DS sotto la media di un giovane adulto).
2. **osteopenia** quando il T-score è compreso fra -1,0 e -2,5 DS.

3. **osteoporosi** quando il T-score è inferiore a -2,5 DS.

4. **osteoporosi severa** quando il T-score è inferiore a -2,5 DS. e vi è la contemporanea presenza di una o più fratture da fragilità.

Bisogna tuttavia ricordare che questa è solo una diagnosi densitometrica che può tradursi in diagnosi clinica solo dopo che sia stata eseguita una valutazione complessiva di diagnostica differenziale (esistono altre condizioni caratterizzate da bassa BMD che non sono osteoporosi: ad esempio le osteomalacie).

Per la diagnostica differenziale è raccomandata una valutazione laboratoristica. Gli accertamenti di laboratorio si distinguono in esami routinari di I livello ed in esami di II livello, quando siano necessari approfondimenti (Tabella 13.2).

Nella diagnostica dell'osteoporosi è spesso utile eseguire una morfometria vertebrale,

Tabella 13.2 –

Esami di I° livello	Esami di II° livello
VES	Calcio ionizzato
Emocromo	TSH
Proteidemia frazionata	Paratormone sierico
Calcemia	25OHvitamina D sierica
Fosforemia	Cortisolemia dopo test di soppressione overnight con 1 mg di desametasone
Fosfatasi alcalina totale	Testosterone totale nei maschi
Creatininemia	Immunofissazione sierica e/o urinaria
Calciuria 24h	Esami specifici per sospette patologie associate (es. anticorpi antitransglutaminasi, ferritinemia, triptasemia...)

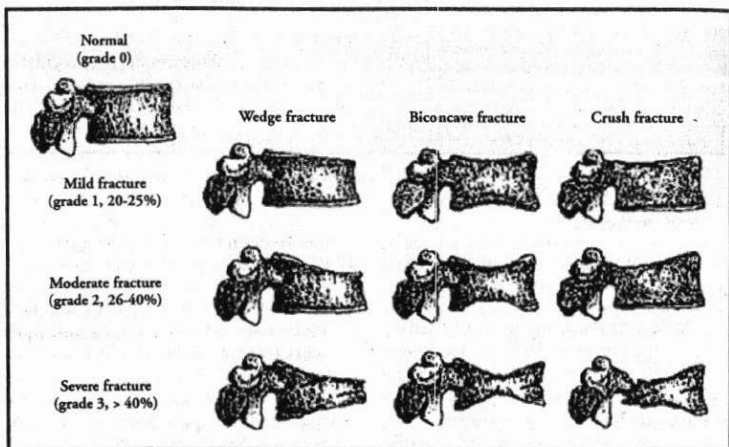


Figura 13.1 -

cioè la misurazione delle altezze vertebrali (posteriore, media ed anteriore) al fine di diagnosticare una o più fratture vertebrali (in caso di riduzione di almeno il 20% di almeno una di tali altezze) e di descriverne il grado di severità (criteri di Genant; Figura 13.1). La morfometria viene effettuata sulle immagini del rachide dorso-lombare in proiezione laterale eseguite con la radiologia convenzionale o con la metodica DEXA. In ogni caso la morfometria vertebrale non può prescindere da una precedente valutazione qualitativa delle radiografie per poter escludere cause di deformità diverse dall'osteoporosi.

Osteoporosi secondarie

Vengono definite "primitive" le forme di osteoporosi che compaiono dopo la menopausa (osteoporosi postmenopausale) o nell'età avanzata (osteoporosi senile) mentre si parla di osteoporosi "secondarie" intendendo le forme determinate da un ampio nu-

mero di patologie e farmaci (Tabella 13.3).

La forma più comune e severa di osteoporosi secondaria è quella associata alla terapia cortisonica, specie quando assunta cronicamente per affezioni reumatiche.

L'osteoporosi cortisonica si caratterizza per un deficit soprattutto qualitativo osseo. Infatti a parità di massa ossea il soggetto in trattamento steroideo ha un rischio oltre 10 volte superiore di andare incontro a frattura vertebrale rispetto al soggetto che non assume corticosteroidi. Questo rischio aumenta di 30 volte nelle persone ultra-cinquantenni.

Il rischio di frattura aumenta già dopo pochi mesi di terapia cortisonica, ma il rischio si riduce altrettanto rapidamente dopo la sospensione della terapia. L'osso più colpito è quello trabecolare, per cui le fratture si verificano più frequentemente e precocemente a carico delle vertebre e del radio distale. L'osteoporosi cortisonica è dose dipendente anche se bastano dosaggi superiori o uguali a 5 mg di prednisone perché l'aumento del rischio sia significativo. I corticosteroidi danneggiano

Tabella 13.3 - Osteoporosi secondarie.

Malattie endocrine:
- Ipogonadismo
- Ipercortisolismo
- Iperparatiroidismo
- Iperitiroidismo
- Iperprolattinemia
- Diabete mellito tipo I
- Acromegalia
- Deficit GH
Malattie ematologiche:
- Malattie mielo e linfoproliferative
- Mieloma multiplo
- Mastocitosi sistemica
- Talassemia
Malattie apparato gastro-enterico:
- Malattie croniche epatiche
- Morbo celiaco
- Malattie infiammatorie croniche gastro-intestinali
- Gastrectomia
- Intolleranza al lattosio
- Malassorbimento intestinale
- Insufficienza pancreatica
Malattie reumatiche:
- Artrite reumatoide
- Lupus eritematoso sistemico
- Spondilite anchilosante
- Artrite psoriasica
- Sclerosi sistemica
Malattie renali:
- Ipercalciuria idiopatica renale
- Acidosi tubulare renale
- Insufficienza renale cronica
Altre condizioni:
- Broncopneumopatia cronica ostruttiva
- Anoressia nervosa
- Emocromatosi
- Fibrosi cistica
- Malattie metaboliche del collagene (osteogenesi imperfetta, omocistinuria, Ehlers-Danlos, Marfan, ecc.)
- Trapianto
- Fumo
- Abuso di alcool
- Tossicodipendenza
- Farmaci: cortisonici, ciclosporina, diuretici dell'ansa, ormoni tiroidei a dosi soppressive in postmenopausa, anticonvulsivanti, chemioterapici, anticonvulsivanti, anti-GnRH
- Immobilizzazione prolungata
- Grave disabilità

l'osso inibendo drasticamente la sua neoformazione ossea con un riassorbimento osseo inalterato o addirittura aumentato. Questo effetto negativo sulla neoformazione è verosimilmente secondario all'inibizione di vari fattori locali (IGF1, PgE2...) responsabili del reclutamento, differenziazione e maturazione degli osteoblasti. La terapia steroidea cronica provoca inoltre l'apoptosi degli osteoblasti e degli osteociti. La presenza di un tessuto osseo con poche cellule vitali, potrebbe spiegare sia l'elevata incidenza di fratture, anche a fronte di valori di massa ossea ancora normali, sia l'aumento del rischio di necrosi asettica della testa del femore in corso di terapia corticosteroidea cronica.

Cenni di terapia

L'obiettivo dei trattamenti per l'osteoporosi deve essere quello di ridurre l'incidenza dell'evento clinico e cioè la frattura. Il trattamento non farmacologico include:

- Eliminazione dei rischi di caduta
- Eliminazione di fumo e eccesso alcolico
- Incoraggiare una moderata attività fisica
- Ottimizzare l'apporto di calcio e vitamina D.

Hanno una documentata efficacia sul rischio di frattura i seguenti farmaci:

1. Inibitori del riassorbimento osseo (agiscono riducendo l'attività osteoclastica): terapia ormonale sostitutiva (estrogeni, tibolone od androgeni), modulatori selettivi dei recettori estrogenici (SERMs: raloxifene, bazedoxifene), bisfosfonati, anticorpi anti-RANK ligando (denosumab)
2. Stimolatori della neoformazione (agiscono stimolando l'attività degli osteoblasti): paratormone od il suo frammento attivo 1-34 (teriparatide)
3. Meccanismo d'azione misto (dual-action: sembra agire sia stimolando la neoformazione che inibendo il riassorbimento): ranelato di stronzio.

Va ricordato che il presupposto indispensabile affinché qualsiasi terapia per l'osteopo-

In breve

- L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da un deficit del tessuto osseo, sia quantitativo che qualitativo, che si traduce in un aumento del rischio di frattura.
- La riduzione della massa ossea per unità di volume è il risultato di uno sbilanciamento tra distruzione e neoformazione ossea a livello di ogni singola unità di rimodellamento, per la prevalenza assoluta o relativa dell'attività osteoclastica rispetto a quella osteoblastica. L'aumento delle unità di rimodellamento, di per sé osteopenizzante, amplifica questo bilancio negativo.
- Si distinguono come "primitive" le forme di osteoporosi che compaiono dopo la menopausa (osteoporosi postmenopausale) o nell'età avanzata (osteoporosi senile); osteoporosi "secondarie" sono le forme determinate da un ampio numero di patologie e farmaci.
- L'indagine densitometrica con tecnica DEXA consente di valutare la massa ossea ed in particolare la sua densità minerale (Bone Mineral Density o BMD). La BMD rappresenta uno dei principali predittori del rischio di frattura, anche se non è il solo. Per la valutazione del rischio di frattura sono oggi disponibili degli algoritmi che considerano anche fattori indipendenti dalla BMD.
- La terapia farmacologica è basata sulla supplementazione calcica e/o vitaminica D e sull'impiego di inibitori del riassorbimento osseo o stimolatori della neoformazione.

rosi possa essere efficace è che il paziente abbia un adeguato apporto di calcio e vitamina D. Nella popolazione italiana ultrasessantacinquenne è stata più volte documentata la presenza di una grave carenza di vitamina D che rende consigliabile la supplementazione in quasi tutti i soggetti di questa età.

Lettere consigliate

Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS). Linee Guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'Osteoporosi. Minerva Medica 2012; 37, suppl.2, n.4. www.siomms.it.

Kanis JA et al. on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 2013; 24:23-57.

Test di autovalutazione

1. Non rappresenta un fattore di rischio di osteoporosi
 - a. menopausa precoce
 - b. presenza di artrite reumatoide
 - c. abuso alcolico
 - d. obesità
2. Quale è il cut-off densitometrico (DEXA) per la diagnosi di osteoporosi?
 - a. T score <-3.0
 - b. Z-score <-1.0
 - c. T score <-2.5
 - d. T score <-2.0
3. L'osteoporosi cortisonica è caratterizzata da
 - a. riduzione della densità ossea corticale
 - b. marcato aumento del turnover osseo
 - c. drastica riduzione della neoformazione ossea
 - d. aumentata propensione a cadute
4. Quale di queste affermazioni non è corretta?
 - a. il rischio di frattura osteoporotica aumenta subito dopo la menopausa
 - b. per una donna di 50 anni il "life-time risk" di frattura supera il 40%
 - c. una frattura osteoporotica frequente è quella a carico del femore distale
 - d. la frattura vertebrale è la frattura osteoporotica più frequente in donne di 60-70 anni

13.2 Morbo di Paget

Maurizio Rossini, Davide Gatti, Ombretta Viapiana, Silvano Adami

Definizione

Il morbo di Paget è una malattia caratterizzata da un abnorme incremento del turnover osseo a carico di uno o più segmenti scheletrici (Tabella 13.4). Protratto nel tempo questo processo si traduce in un allargamento, indebolimento, deformità, aumentato rischio di frattura e dolore a carico del segmento osseo interessato.

La deformità ossea determina alterazioni meccaniche associate ad esempio a cattivo allineamento articolare, artrosi secondaria sintomatica, compressioni di radici nervose. La più tipica di queste radicoliti occorre a carico dei nervi cranici in caso di coinvolgimento del cranio, con ad esempio sordità secondaria.

Osso pagetico è molto più vascolarizzato dell'osso normale e ciò concorre alla comparsa del dolore locale.

La maggior parte dei pazienti pagetici rimane asintomatica per molti anni e in taluni casi non è escluso che lo rimangano per sempre. Per questa ragione una discreta proporzione di pazienti viene individuata

casualmente (di solito una indagine radiologica eseguita per altre ragioni).

Epidemiologia

Il morbo di Paget è una malattia molto rara tra le popolazioni non caucasiche mentre è frequentissimo (5% della popolazione ultra-cinquantenne) in alcune regioni (es. Inghilterra centrale). In Italia nella popolazione ultrasessantenne la prevalenza stimata è di circa l'1%.

Etiopatogenesi

L'elemento scatenante è sconosciuto anche se si tende ancora a privilegiare l'ipotesi di un slow-virus (es. morbilli) che rimane indovato in alcuni osteoclasti. È oggi tuttavia accertato che esiste una forte predisposizione genetica legata a mutazioni soprattutto di un particolare gene (*Sequestosome1*).

Tabella 13.4 – Siti scheletrici più comunemente interessati dal Morbo di Paget.

Pelvi	72%	Scapola	20%
Colonna lombare	32%	Colonna dorsale	19%
Femore	33%	Omero	12%
Sacro	30%	Colonna cervicale	5%
Tibia	28%	Coste	5%
Cranio	28%	Altri	6%

Diagnosi clinica

La diagnosi di Morbo di Paget può derivare dalla comparsa di specifici segni e sintomi (Tabella 13.5) o essere del tutto casuale.

Tabella 13.5 -

Caratteristiche cliniche del Morbo di Paget

- Dolore
 - Dolore osseo
 - Dolore articolare
- Deformità
 - Inclinazione delle ossa lunghe
 - Deformità craniche
 - Allargamento dei segmenti interessati
- Fratture
- Fissurazioni della corticale
- Complicanze neurologiche
 - Sordità
 - Paralisi di altri nervi cranici
 - Compressione midollare spinale
- Trasformazione neoplastica (sarcomi)

Diagnosi radiologica - scintigrafica

La diagnosi di Morbo di Paget è tipicamente radiografica e basata su un ampio range di alterazioni (Tabella 13.6). Individualmente queste lesioni radiologiche non sono totalmente specifiche per il Morbo di Paget, per cui spesso debbono essere prese in considerazione numerose diagnosi differenziali soprattutto per affezioni maligne scheletriche primitive o secondarie.

Tabella 13.6 -

Caratteristiche radiografiche del Morbo di Paget

- Forme iniziali - prevalentemente litiche
 - Fissurazioni a V della corticale delle ossa lunghe
 - Osteoporosi circoscritta del cranio
- Fase intermedia (litica e sclerotica)
 - Ipessimento della corticale
 - Indistinguibilità del confine cortico-midollare
 - Accentuazione del disegno trabecolare
- Fase tardiva - prevalentemente sclerotica.
 - Ipessimento delle ossa lunghe
 - Aumento della sezione ossea
 - Sclerosi

La scintigrafia ossea con bisfosfonato marcato con Tc 99 è più sensibile della radiologia per identificare una lesione pagetica ma è anche assai meno specifica. Viene utilizzata per identificare rapidamente eventuali altre sedi di localizzazione della malattia.

Diagnosi bioumorale

Il Morbo di Paget si associa ad incremento del turnover osseo e della maggior parte dei suoi markers. I markers di turnover osseo riflettono con sufficiente accuratezza l'attività globale della malattia. La fosfatemia alcalina (ALP) rappresenta il marker con maggior sensibilità diagnostica. In pazienti senza malattie epatiche la ALP totale riflette adeguatamente l'attività della malattia. Il dosaggio contemporaneo della gamma-GT viene utilizzato per escludere un'origine epatica dell'iperfosfatemia alcalina.

Cenni di terapia

Il morbo di Paget è attualmente trattato efficacemente con i bisfosfonati, preferibilmente i più potenti e per via endovenosa (neridronato, zoledronato): possono bastare 1-4 infusioni di bisfosfonati per conseguire la remissione (normalizzazione della fosfatemia alcalina) della malattia anche per anni.

Lettere consigliate

- Adami S, Bartolozzi P, Bianchi G, Brandi ML, Falchetti A, Filippini P, Gonnelli S, Isaia GC, Nuti R. Linee guida per la diagnosi e la terapia del morbo di Paget. *Reumatismo*, 2007; 59:153-168.
- Reid IR. *Pharmacotherapy of Paget's disease of bone*. Expert Opin Pharmacother. 2012; 13:637-46.

Test di autovalutazione

1. La sede più comunemente interessata dal Morbo di Paget è:

- a. colonna cervicale
 - b. cranio
 - c. bacino
 - d. ossa lunghe
2. Il marker bioumorale della patologia Pagetica è:
- a. calcemia + fosforemia
 - b. metabolici della vitamina D
 - c. fosfatasi alcalina sierica
 - d. osteocalcina sierica
3. Il quadro radiografico del Morbo di Paget è caratterizzato principalmente da:
- a. erosioni periosteali
 - b. severa osteoporosi
 - c. alterazioni ossee miste, addensanti e litiche
 - d. microfratture ossee

13.3 Le osteomalacie

Maurizio Rossini, Davide Gatti, Ombretta Viapiana, Silvano Adami

Definizione

L'osteomalacia è un'osteopatia metabolica caratterizzata da una massa ossea di volume normale, ma con un ridotto contenuto minerale per un difetto di mineralizzazione scheletrica. Questa osteopatia, che può essere presente in varie condizioni patologiche, è di solito causata da una ridotta disponibilità o da un alterato metabolismo della vitamina D; esistono tuttavia altre forme di osteomalacia indipendenti dalle alterazioni della vitamina D (Tabella 13.7). Se l'osteomalacia insorge in età infantile ed evolutiva è definita "rachitismo" e presenta un quadro clinico caratteristico.

La vitamina D

La vitamina D, insieme al paratormone (PTH), è tra i principali fattori che nell'uomo regolano l'omeostasi calcica. Il colecalciferolo o vitamina D3 è prodotto dalla pelle per irradiazione del 7-deidrocolesterolo. Per sintetizzare vitamina D3 è necessaria una irradiazione con raggi ultravioletti di specifica lunghezza d'onda (UVB tra 290 e 315 nm), che, specie alle nostre latitudini, si realizza solo in certe ore del giorno e in alcuni mesi dell'anno. Vi sono poi altri fattori che possono condizionare fortemente la sintesi di vitamina D3: l'età (a parità di esposizione solare il soggetto anziano produce il 30% in meno di vitamina D3), l'entità della superficie esposta al sole, il tempo di irradiazione, l'uso di creme protettive (che possono ridurre del

97% la sintesi cutanea di vitamina D3), lo spessore della pelle e del tessuto adiposo sottocutaneo. L'80% del fabbisogno di vitamina D è garantito dall'irradiazione solare. Il restante 20% viene assicurato dall'alimentazione. La vitamina D degli alimenti si trova soprattutto nei grassi animali ed è fortemente liposolubile. Viene rapidamente assorbita, con il contributo degli acidi biliari, per diffusione passiva non saturabile a livello duodenale e digiunale e quindi distribuita attraverso la circolazione linfatica al tessuto adiposo. La vitamina D3 non convertita può rimanere in circolo solo per brevissimo tempo e le sue concentrazioni ematiche sono pertanto molto ridotte. Una volta depositata nel tessuto adiposo la vitamina D può restare immagazzinata anche per molti mesi, per cui il dosaggio sierico della vitamina D non può essere utilizzato come indicatore dello stato vitaminico D. Il colecalciferolo viene trasportato a livello epatico tramite una specifica proteina di trasporto (DBP o vitamin D-binding protein) ed ivi convertito in 25-idrossicolecalciferolo (25OHD o calcifediolo) ad opera dell'enzima 25-idrossilasi. Il 25OHD è il principale metabolita circolante della vitamina D, raggiunge livelli sierici di 10-100 ng/ml e costituisce un indice preciso dello stato vitaminico D del soggetto. La sua emivita è di qualche settimana (4 settimane) e la sua capacità di stoccaggio a livello epatico e muscolare è tale da garantire il fabbisogno per circa 12-18 giorni. La conversione nel metabolita attivo 1,25(OH)2D (o calcitriolo) si verifica soprattutto, ma non solo, nel rene. La sua sintesi è strettamente regolata dai li-

Tabella 13.7 - Cause di Osteomalacia/Rachitismo.

Deficit di vitamina D

- Insufficiente apporto alimentare
- Malassorbimento intestinale
 - Malattie del piccolo intestino
 - Celiachia, morbo di Crohn
 - Gastrectomia totale o parziale
 - Patologie epatobiliari
 - Insufficienza pancreatica cronica
- Scarsa esposizione alla luce solare

Alterazioni del metabolismo della vitamina D

- Farmaci anticonvulsivanti
- Insufficienza renale cronica
- Rachitismo ipofosfatemico vitamina D dipendente
 - Di tipo I
 - Di tipo II
- Intossicazione da cadmio e stronzio

Deficit alimentare di calcio**Deplezione di fosfati**

- Insufficiente assunzione alimentare di fosfati
- Assunzione di antiacidi
- Difettoso riassorbimento tubulare dei fosfati
- Rachitismo ipofosfatemico vitamina D resistente
- Diabete fosfarico
- Osteomalacia oncogenica
- Neurofibromatosi
- Displasia fibrosa

Disordini tubulari renali

- Idiopatici
 - Sporadica
- Ereditari
 - Cistinosi
 - Glicogenosi
 - Sindrome di Lowe
 - Malattia di Wilson
 - Tirosinemia
 - Acidosi tubulare distale
 - Intolleranza ereditaria al fruttosio
- Acquisiti
 - Ureterosigmoidostomia
 - Assunzione cronica di tetraciline, sulfamidici, piombo, acetazolamide
 - Mieloma multiplo
 - Sindrome nefrosica

Difetti primitivi della mineralizzazione

- Ipofosfatemia ereditaria
- Trattamento cronico con bisfosfonati
- Trattamento cronico con fluoruri
- Condizioni di rapida neoformazione ossea
- Osteogenesi imperfetta
- Alimentazione parenterale
- Intossicazione da alluminio

velli di calcio, fosforo e paratormone (PTH).
La sua emivita plasmatica è brevissima (3-6

h) e non esiste alcuna possibilità di stoccaggio. Nei soggetti affetti da insufficienza renale medio-grave la produzione di calcitriolo può risultare compromessa. L'1,25(OH)2D si lega a specifici recettori (VDR) con conseguente espressione dell'effetto biologico. L'1,25(OH)2D agisce a livello intestinale promuovendo la sintesi della proteina di trasporto e quindi dell'assorbimento di calcio. I recettori per la vitamina D sono praticamente ubiquitari e questo spiega il ruolo fisiologico di questo ormone in numerose altre condizioni: attività osteoclastica, trofismo muscolare, proliferazione cellulare, sistema immunitario, secrezione di insulina, ecc.

Epidemiologia e clinica dell'ipovitaminosi D

Il deficit di vitamina D è un problema molto diffuso sia nel Terzo Mondo che nei Paesi sviluppati, dove interessa generalmente i soggetti anziani. Nei paesi occidentali è stata messa in evidenza una carenza cronica di vitamina D anche tra i figli di donne che seguono diete vegetariane o che allattano a lungo senza supplementi (il latte umano contiene quantità insufficienti di vitamina D) o in soggetti che si espongono poco al sole, oltre che tra i prematuri. Nella popolazione anziana ultrasessantacinquenne la carenza di vitamina D è molto frequente, specie nei mesi invernali e nei paesi mediterranei, inclusa l'Italia. Diverse condizioni si possono associare a malassorbimento di vitamina D e calcio: la gastrectomia, gli interventi di bypass intestinale praticati nei soggetti obesi, il morbo celiaco, le malattie infiammatorie croniche dell'intestino e in particolare il morbo di Crohn, le epatopatie, ed in particolare le malattie croniche colestatiche (cirrosi biliare primitiva e atresia biliare), l'epatite cronica attiva e la cirrosi alcolica. Anche l'uso cronico di farmaci anticonvulsivanti (soprattutto difenilidantoina e barbiturici) può determi-

nare quadri di rachitismo e osteomalacia, per aumentato catabolismo epatico del 25OHD. La nefropatia cronica può determinare, a causa della riduzione del parenchima renale, una ridotta sintesi di 1,25(OH)2D: l'iperparatiroidismo secondario e l'osteomalacia conseguenti sono componenti del complesso quadro della cosiddetta osteodistrofia renale.

Un difetto della idrossilazione renale del 25OHD può anche essere dovuto ad un raro errore congenito del metabolismo vitaminico D, a trasmissione autosomica recessiva, definito "rachitismo vitaminico D dipendente di tipo I", per differenziarlo da un'altra sindrome ancora più rara detta "rachitismo vitaminico D dipendente di tipo II" conseguente alla ridotta responsività dei tessuti bersaglio all'1,25(OH)2D.

Infine anche le intossicazioni da cadmio e stronzio possono produrre alterazioni nel metabolismo della vitamina D.

Il deficit di vitamina D conduce ad una ridotta disponibilità degli ioni richiesti per la mineralizzazione dell'osso (essenzialmente calcio e fosforo), che rappresentano i maggiori elementi costitutivi della componente minerale dell'osso, determinando un'anomalia del processo di mineralizzazione. Nella maggior parte dei quadri di rachitismo e osteomalacia il prodotto fra le concentrazioni di calcio e fosforo è ridotto (<25 nell'adulto e <35 nel bambino); il grado di mineralizzazione della matrice sarebbe condizionato in modo determinante soprattutto dai livelli di fosforemia. L'ipocalcemia, inoltre, determina ipersecrezione di PTH che aumenta la fosfatemia e diminuisce ulteriormente la fosforemia. La riduzione della calciuria, l'aumento del riassorbimento osseo e l'aumento della produzione di 1,25(OH)2D (se c'è disponibilità del substrato, il 25OHD) possono, nelle forme meno gravi normalizzare la calcemia, sia pure a spese della demineralizzazione scheletrica. Tutto ciò spiega perché la carenza di vitamina D produce a livello osseo gravi conseguenze cliniche. Se severa e protratta conduce a quadri di osteo-

malacia, mentre deficit anche solo parziali o transitori si traducono in una riduzione della massa ossea (sia per un secondario aumento del turnover osseo che per la deficitaria mineralizzazione della componente osteoide) e in aumento del rischio di fratture, in particolare di femore. Quando l'osteomalacia compare nell'infanzia si parla di rachitismo, che presenta una sintomatologia dominata dalle deformazioni scheletriche in rapporto all'influenza del carico su ossa poco mineralizzate. Le deformazioni scheletriche nel bambino rachitico colpiscono il cranio (cranio natiforme e fronte olimpica), il rachide (cifoscoliosi), il bacino (deformazione a cuore di carta da gioco), il torace (solco di Harrison a livello dell'inserzione del diaframma), gli arti inferiori (valgismo o varismo delle ginocchia). Alcune tipiche deformazioni sono dovute ad esuberanza di tessuto cartilagineo non calcificato, che produce una tumefazione delle regioni condro-costali detta «rosario rachitico», oltre all'ingrossamento delle metafisi, che all'esame radiologico appaiono allargate. Nei casi di lunga data di osteomalacia si possono creare deformazioni scheletriche delle ossa lunghe degli arti inferiori e del bacino.

L'osteomalacia si caratterizza dal punto di vista radiologico per la comparsa di fratture patologiche, tipo pseudofratture di Looser-Milkman che consistono in sottili bande radiolucenti perpendicolari all'osso corticale che appare peraltro assottigliato. In presenza di iperparatiroidismo secondario possono essere presenti cisti ossee ed erosioni sottoparietali delle falangi. Negli adulti il quadro clinico è dominato da dolori ossei diffusi e da un'astenia muscolare che può mimare una miopatia. In condizioni di ipovitaminosi D sono stati descritti in particolare quadri di miopatia dei muscoli prossimali degli arti (per es. difficoltà ad alzarsi dalla sedia, impotenza funzionale nel portare le braccia sopra la testa), di sarcopenia e di riduzione della forza muscolare, con disturbi dell'equilibrio e con conseguente aumento del rischio di cadute.

Tabella 13.8 - Diagnosi differenziale delle osteomalacie/rachitismi.

MALATTIA	Calcio sierico	Fosforo sierico	Fosfatemia alcalina	25-OH-Vitamina D	1,25(OH) ₂ Vitamina D	Calcio-uria	Fosfatu-ria	PTH
Deficit alimentare di calcio	↓	↓	↑	N	↑	↓	↑	↑
Deficit di Vitamina D	↓	↓	↑	↓↓	↓-N-↑	↓	↑	↑
Rachitismo Vit D dipendente tipo I°	↓	↓	↑	N	↓↓	↓	↑	↑
Rachitismo vit.D dipendente Tipo II°	↓	↓	↑	N	N-↑	↓	↑	↑
Rachitismo/osteomalacia ipofosfatemica VitD resistente	N-↓	↓↓	↑	N	N-↓	↓	↑↑	↑
Acidosi renale	N-↓	↓	↑	N	N-↓	↑	↑	↑

La diagnosi di osteomalacia viene sospettata, oltre che per la presenza di sintomi o alterazioni radiologiche, anche per il riscontro di ipocalcemia, ipofosforemia, ipocalciuria, iperfosfaturia, aumento della fosfatasi alcalina ossea e del PTH (Tabella 13.8). La diagnosi definitiva può essere posta solo con l'esame istologico del tessuto osseo non calcificato (prelevato a livello della cresta iliaca), che evidenzia nel rachitismo/osteomalacia una grande quantità di tessuto osteoide non calcificato. L'indagine istologica tuttavia può essere indispensabile solo nelle forme ritenute severe e di incerta interpretazione fisiopatologica.

Altre forme di osteomalacia non dovute a carenza di vitamina D o ad alterazioni del suo metabolismo

Deficit alimentare di calcio

Quadri di osteomalacia sono stati descritti in condizioni di introito alimentare di cal-

cio spiccatamente ridotto (200 mg/die), specie se in assenza di latticini ed in presenza di un elevato introito di fitati ed ossalati i quali riducono l'assorbimento intestinale di calcio. Ciò si associa ad una condizione di iperparatiroidismo secondario simile a quella descritta in presenza di carenza di vitamina D.

Deplezioni di fosfati

L'osteomalacia ed il rachitismo compaiono anche in un gruppo di condizioni patologiche, alcune acquisite ed altre congenite, accomunate da una condizione di ipofosfatemica e da normali livelli circolanti di vitamina D. Fra le forme congenite la più frequente è il rachitismo ipofosfatemico vitaminico D resistente, a trasmissione ereditaria dominante, legata al sesso (cromosoma X). La classica triade che caratterizza la piena espressività di questa forma nel maschio omozigote consiste nella ipofosfatemica, nelle deformità scheletriche ingravescenti e nel nanismo. Il rachitismo ipofosfatemico familiare vitamina D-resistente è caratterizzato da un difetto del trasporto tubulare e dell'assorbimento intestinale dei fosfati, che determinano appunto

ipofosforemia. Una forma del tutto simile può essere legata alla presenza di tumori di origine mesenchimale. In questa forma di osteomalacia, detta oncogenica, vengono prodotte sostanze con effetto fosfaturo e inibenti l'assorbimento di calcio e fosforo nonché la sintesi delle forme attive della vitamina D.

Disordini tubulari renali

Rachitismo e osteomalacia possono anche conseguire ad una serie di alterazioni tubulari prossimali renali caratterizzate dalla perdita urinaria di bicarbonati e fosfati, con acidosi metabolica secondaria. L'alterazione della funzione tubulare può essere più estesa e riguardare, oltre al fosfato, il glucosio, gli aminoacidi, il potassio e l'acido urico: questa sindrome è spesso l'espressione di un danno tossico o metabolico del tubulo prossimale, oppure di un disordine ereditario (sindrome di De Toni-Debre-Fanconi) nella quale il difetto tubulare renale più completo può essere sporadico o familiare. L'acidosi tubulare renale, dovuta ad una riduzione del riassorbimento tubulare del bicarbonato, determina un'acidosi metabolica sistemica che può causare ipercalciuria ed interferire nel trasporto renale del fosfato, nel metabolismo della vitamina D e probabilmente nel meccanismo di calcificazione della matrice ossea. L'acidosi tubulare può anche conseguire a numerose malattie renali (infezioni, tesaurosismi, rigetto di trapianto renale, neoplasie con sindrome paraendocrina, etc).

Difetti primitivi della mineralizzazione

L'osteomalacia può essere infine dovuta a difetti primitivi della mineralizzazione ossea causati da deficit enzimatici specifici, dall'uso prolungato di alcuni farmaci, da condizioni di turnover osseo patologico, dall'accumulo di alcuni minerali nei fronti di calcificazione o dall'alimentazione parenterale. L'ipofosfatemia è una rara forma di rachitismo

(1/100.000 nati) con ridotta attività degli isoenzimi della fosfatasi alcalina a livello di osso, fegato e rene. Prolungati trattamenti con bisfosfonati della prima generazione (etidronato) o con fluoruri possono determinare difetti di mineralizzazione della matrice osteoide, completamente reversibili dopo la sospensione. Condizioni patologiche di elevato turnover osseo od alterazioni del collagene di tipo I possono comportare alterazioni istologiche anche di tipo osteomalacico. È nota l'osteomalacia da alluminio nei pazienti uremici in trattamento emodialitico cronico. Infine, il 20-30% dei pazienti in nutrizione parenterale totale da lungo tempo presenta segni istologici di osteomalacia.

Cenni di terapia

Il primo obiettivo della terapia della carenza di vitamina D è di ripristinare normali livelli sierici di 25OHD e quindi dei depositi di vitamina D in tempi brevi. La dose cumulativa da somministrare nel giro di alcune settimane può variare in funzione della gravità della carenza e della massa corporea. Il valore di 25OHD rilevato al momento dell'identificazione dello stato carenziale può essere ritenuto un buon indicatore del fabbisogno (Tabella 13.9). La dose indicata nella tabella dovrà essere somministrata in dosi refratte nell'arco di 1-3 mesi, ad esempio ricorrendo a dosi giornaliere di 5-10000 UI di vitamina D od equivalenti settimanali, quindicinali o mensili. I risultati di recenti studi sconsigliano di ricorrere a boli superiori alle 300000 UI. La vitamina D va normalmente somministrata per via orale, limitando l'utilizzo della via intramuscolare ai pazienti con severe sindromi da malassorbimento.

Dopo aver acquisito la correzione dello stato carenziale deve seguire una dose di mantenimento (giornaliera od equivalente settimanale o mensile), per evitare di ritornare nelle condizioni di insufficienza o carenza (Tabella 13.9).

Tabella 13.9 – Stima della dose terapeutica e di quella di mantenimento in funzione dei livelli di 25OHD.

Valore basale di 25OHD	Dose terapeutica cumulativa di vitamina D	Dose giornaliera di mantenimento
< 10 ng/ml o 25 nmol/l	1000000	2000
10-20 ng/ml o 25-50 nmol/l	600000	1000

Nei soggetti persistentemente a rischio per carenza o che utilizzano dosi piuttosto elevate di vitamina D può essere opportuno un controllo dei livelli sierici di 25OHD dopo 3-6 mesi.

L'utilizzo dei metaboliti attivi 1-idrossilati della vitamina D (calcitriolo o calcidiolo) è consigliabile solo in caso di insufficienza renale cronica o nei rachitismi vitamino-D dipendenti o resistenti. In questi ultimi casi il calcitriolo dovrà accompagnare la terapia di base con fosfati (preparazione galenica di una soluzione di fosfato mono e bibasico). Nelle acidosi renali la somministrazione di bicarbonato 2-3 volte al dì viene talora associata alla somministrazione di fosfati e calcitriolo.

Lettere consigliate

Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Seventh Edition. Editor: Clifford Rosen, M.D.

Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, Scillitani A, Giusti A, Rossini M, Gatti D, Nuti R, Minisola S.

Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. Reumatismo, 2011; 63:129-47.

Test di autovalutazione

- La emivita plasmatica del 1,25(OH)2D è di:
 - due giorni
 - sei ore
 - 48 ore
- L'osteomalacia non è caratterizzata da:
 - fratture di Looser-Milkman
 - severo calo della BMD
 - osteosclerosi
 - aumento rischio di frattura di femore
- Il rachitismo vitamino D resistente è caratterizzato da:
 - deplezione di fosfati
 - difetto dell'1-idrossilasi renale
 - difetto della 25-idrossilasi epatica
 - malassorbimento di vitamina D

13.4 Sindrome dolorosa regionale complessa

Giuseppe Zampogna, Maurizio Cutolo

Introduzione

La sindrome dolorosa regionale complessa (SRDC) è una patologia a eziologia multifattoriale e in parte sconosciuta che interessa prevalentemente un arto a livello distale ed è clinicamente caratterizzata da dolore severo, edema cutaneo e sottocutaneo, alterazioni vasomotorie (eritema, aumento di temperatura e sudorazione locali) e del trofismo della cute e degli annessi cutanei. Classicamente la SRDC si suddivide in tipo I (distrofia simpatica riflessa o algodistrofia) e tipo II (causalgia). La più frequente, la SRDC di tipo I, non riconosce un danno diretto a un nervo, mentre quella di tipo II si diagnostica esclusivamente quando vi sia evidenza di un danno nervoso come evento causale. Tale distinzione è stata messa in discussione perché non è sempre possibile escludere con certezza un danno nervoso e le due forme hanno caratteristiche cliniche sovrapponibili.

Epidemiologia e fattori di rischio

I più recenti dati della letteratura scientifica attribuiscono alla SRDC un'incidenza di 26/100,000 abitanti, con un rapporto femmine/maschi di 3,5:1. Il picco di incidenza si manifesta tra i 55 e i 75 anni di età. La SRDC è frequentemente associata a emicrania, osteoporosi, asma e terapia con ACE-inibitori.

Le cause principali della SRDC si riconoscono in eventi locali traumatici anche lievi, apparecchi gessati troppo stretti, patologie acute viscerali, come la *sindrome spalla-*

mano associata all'infarto del miocardio, o patologie del sistema nervoso centrale, quali emorragie a vari livelli del SNC (*sindrome di Dejerine-Roussy*).

Patogenesi

La patogenesi della SRDC non è chiara.

Vi sono tuttavia ed attualmente alcune ipotesi:

Infiammatoria (proposta da Südeck, da cui l'eponimo della malattia): le caratteristiche cliniche di presentazione della SRDC richiamano i cinque segni cardinali dell'infiammazione. Inoltre, recenti ricerche hanno dimostrato come a livello del tessuto coinvolto vi sia un aumento di concentrazione delle citochine infiammatorie, incluso il $TNF-\alpha$.

Sistema nervoso simpatico: il simpatico può modulare le afferenze nocicettive periferiche attraverso il controllo diretto dei nocicettori e il controllo vasomotorio con effetto sulla temperatura e sulla tumefazione locale. Ciò giustificerebbe il razionale terapeutico del blocco del simpatico con anestetici locali.

Sensibilizzazione centrale: dopo un periodo di intenso o ripetuto stimolo nocicettivo, anche stimoli non dolorosi provocano l'attivazione del circuito algico pur con stimolo nocicettivo terminato. Tale processo è sostenuto da un aumento dei recettori N-metil D-aspartato (NMDA).

Autoimmunitaria: recentemente è stata dimostrata la presenza di anticorpi anti-neuroni in una percentuale variabile di pazienti; a parziale sostegno di tale ipotesi patogeneti-

ca, lo stesso gruppo di ricerca ha dimostrato l'efficacia sul dolore di una singola somministrazione di immunoglobuline endovene.

Ischemia/riperfusion: collegata all'ipotesi infiammatoria, per cui si ricreerebbe a livello locale una sindrome compartimentale con aumento della concentrazione di radicali liberi dell'ossigeno che provocano malfunzionamento e danno microvascolare con ischemia, infiammazione locale e insulto nocicettivo.

Riorganizzazione corticale: studi di risonanza magnetica funzionale cerebrale dimostrano come pazienti affetti da SRDC abbiano un'alterata percezione dell'arto coinvolto, che si normalizza con la riduzione del dolore.

Danno nervoso diretto: una disfunzione persistente di una terminazione nervosa distalmente ad un trauma locale.

Infiammazione neurogenica: correlata ad un danno delle fibre nervose di tipo α , con rilascio locale di neuropeptidi, quali la sostanza P e la bradichinina, che sono in grado di provocare i segni e sintomi tipici della SRDC. L'importanza di tale ipotesi è sottolineata dalla recente scoperta che la terapia con ACE-inibitori sia un fattore di rischio per la SRDC, in quanto l'ACE metabolizza la sostanza P e la bradichinina alle loro forme inattive. Come conseguenza, l'ACE inibitore può aumentare i livelli tissutali di entrambi i neuropeptidi.

- alterazioni vasomotorie: asimmetria della temperatura, modifiche e/o asimmetrie della colorazione cutanea;
- edema e/o modifiche locali della sudorazione;
- alterazioni della motilità e del trofismo: deficit di mobilitazione dell'arto e/o impotenza funzionale (ipostenia, tremore, distonia), modifiche del trofismo della cute e degli annessi cutanei.

Devono inoltre essere escluse altre diagnosi, quali alcune neuropatie post-traumatiche, che presentano dolore all'interno del territorio di innervazione del nervo lesa, e polineuropatie come la neuropatia diabetica che tuttavia presentano più spesso distribuzione simmetrica.

La diagnosi è prevalentemente clinica. A livello degli esami ematochimici non si rilevano alterazioni specifiche. Gli esami strumentali utili sono la radiografia, che può evidenziare una demineralizzazione progressiva dell'osso trabecolare, con un'osteoporosi "a macchia di leopardo"; la scintigrafia ossea, che mostra una ipercaptazione delle articolazioni e dell'osso coinvolto; la risonanza magnetica, che dimostra un importante edema osseo localizzato e non necessariamente iuxtaarticolare (Figura 13.2).

Caratteristiche cliniche e diagnosi

La *International Association for the Study of Pain* (IASP) ha sviluppato e recentemente modificato criteri diagnostici (criteri di Budapest) ampiamente riconosciuti e accettati.

Questi criteri prevedono la presenza di dolore continuo/continuato e sproporzionato all'evento causale e almeno un segno per due o un sintomo per tre delle quattro seguenti categorie:

- alterazioni del sensorio: iperalgesia e/o allodinia;

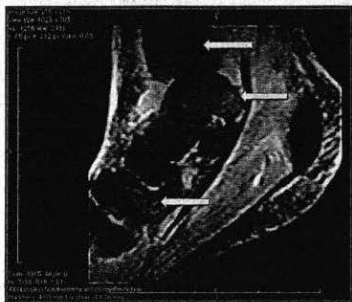


Figura 13.2 – Risonanza magnetica di caviglia, sequenza STIR: si noti l'intenso e disomogeneo edema osseo a carico delle ossa tarsali.

In breve

- La SRDC colpisce prevalentemente un arto ed è clinicamente caratterizzata da dolore severo, edema cutaneo e sottocutaneo, alterazioni vasomotorie (arrossamento, aumento di temperatura e sudorazione locali) e del trofismo della cute e degli annessi cutanei.
- La causa scatenante è spesso un trauma locale anche lieve con lesione o meno dei tronchi nervosi (tipo II, causalgia e tipo I, algodistrofia), oppure l'insulto locale determinato da un apparecchio gessato troppo stretto o anche patologie viscerali come l'infarto del miocardio (sindrome spalla-mano).
- La SRDC è frequentemente associata a emicrania, osteoporosi, asma e terapia con ACE-inibitori.

Terapia

La terapia della SRDC è volta innanzitutto a diminuire il dolore; per questo si utilizzano con efficacia variabile antiinfiammatori non steroidei e oppiacei; i corticosteroidi risultano efficaci soltanto nella fase acuta; i bifosfonati risultano efficaci soprattutto per il loro effetto di riduzione del dolore osseo.

Non vi sono studi che abbiano valutato l'efficacia degli antidepressivi triciclici e del gabapentin o pregabalin, farmaci che si utilizzano invece con successo nella neuropatia diabetica.

La terapia fisica e occupazionale è fondamentale quando sia stato raggiunto un buon controllo del dolore, in quanto migliora la funzione motoria e previene l'insorgenza di contratture, fibrosi tissutale, ipotrofia muscolare e condizioni locali osteopenizzanti.

Altra terapia efficace in casi selezionati è la simpaticectomia selettiva chirurgica o con anestetici, che può però provocare un'ipersensibilità da denervazione alle catecolamine circolanti.

Lettture consigliate

- Goebel A. Complex regional pain syndrome in adults. *Rheumatology* 2011;50:1739-1750.
- DeMos M, De Bruijn AG, Huygen FJ, Dieleman JP, Stricker BH, Sturkenboom MC. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain* 2007;129:12-20.
- Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2007;8:326-31.
- Harden RN, Bruehl S, Perez RS et al. Development of a severity score for CRPS. *Pain* 2010;151:870-6.
- Birklein F. Complex regional pain syndrome. *J Neurol* 2005;252:131-8.

Test di autovalutazione

1. Quale di queste condizioni è significativamente associata a SDRC?
 - a. bronchite cronica
 - b. broncopneumopatia cronica-ostruttiva
 - c. interstiziopatia polmonare
 - d. asma bronchiale
 - e. atelettasia polmonare
2. Quale delle seguenti condizioni caratterizza la SDRC?
 - a. iperalgesia
 - b. allodinia
 - c. edema
 - d. tute
 - e. nessuna

14

Le Malattie Ereditarie del Tessuto Connettivo

Maurizio Cutolo, Alberto Sulli

Introduzione

Le malattie ereditarie del tessuto connettivo (METC) rappresentano una famiglia di disordini patologici legati alla mutazione dei geni implicati nella sintesi appunto del tessuto connettivo. Esistono circa 200 disordini che rientrano nelle METC ed almeno 300 delle mutazioni coinvolte sono a carico dei soli collagene. Tuttavia, come vedremo, altre proteine della matrice proteica extracellulare (MPEC) che costituisce il tessuto connettivo sono state trovate alterate. Tra queste proteine ricordiamo la fibronectina, la fibrillina, la tenascina ed altre.

Alcuni disordini genetici richiedono che soltanto una singola copia di un gene sia alterata. Questi disordini possono essere ereditati per molte generazioni nell'ambito di una famiglia, perché la copia alterata del gene può essere trasmessa dal genitore al bambino (eredità autosomica dominante). Lo stesso disordine può presentarsi in un individuo senza una storia familiare della malattia se si verifica una nuova mutazione. Alcuni disordini si osservano soltanto quando l'individuo ha ricevuto una copia alterata del gene da ogni genitore (eredità autosomica recessiva); in queste famiglie, tuttavia, il soggetto con una singola copia del gene alterato è denominato "portatore" e in pratica non è ammalato.

Se una mutazione si presenta su un cromosoma X, si verifica una condizione più anomala, infatti le donne (XX) spesso sono soggetti portatori della malattia (cioè hanno soltanto una singola copia alterata del gene), mentre i maschi (XY) si ammalano, in quanto non hanno una seconda copia protettiva del gene. Le METC, specialmente nei giovani, seppur generalmente rare, sono molto più frequenti di quanto uno si possa immaginare (spesso presenti in forme "fruste").

Il rischio

Si è valutato che almeno un milione di persone negli Stati Uniti possono presentare una METC. Generalmente, queste circostanze interessano egualmente soggetti di tutti i gruppi etnici e di tutte le età, nonché di entrambi i sessi. Molti di questi disordini sono rari. Altri possono non essere evidenti alla nascita e si evidenziano soltanto ad una determinata età o dopo esposizione ad uno stress ambientale particolare.

Parecchi fattori aumentano il rischio che un soggetto erediti l'alterazione di un gene.

I fattori che possono aumentare la probabilità di ammalare o di trasmettere una malattia genetica sono: avere genitori che hanno una malattia genetica (o sono portatori del

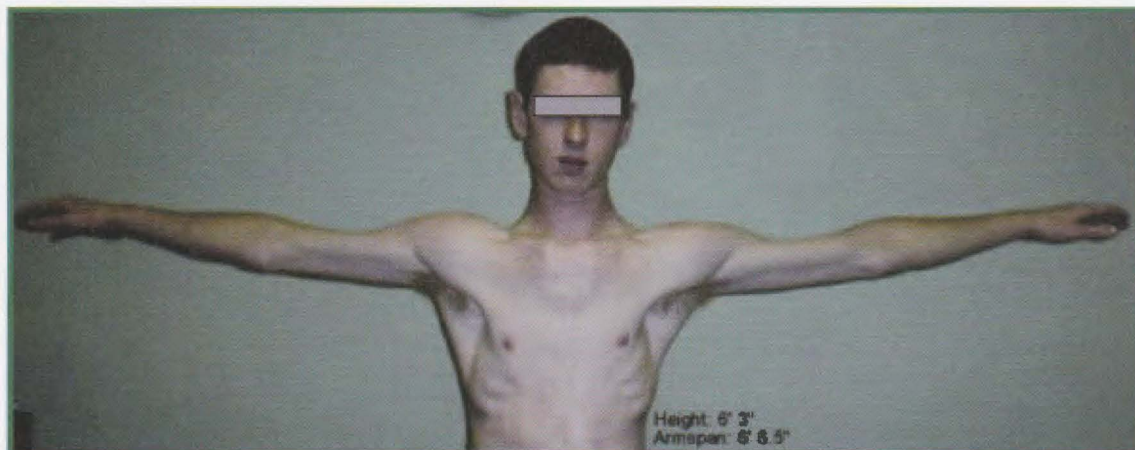


Figura 14.1 – Classico aspetto degli arti allungati nella Sindrome di Marfan.

gene) o una storia familiare o collegamenti stretti ad una comunità etnica o geografica distinta.

Tra le METC, quelle che maggiormente possono interessare il reumatologo, sono da considerare la Sindrome di Marfan (e le Marfan-simili), le Sindromi di Ehlers-Danlos e la Osteogenesis Imperfecta.

Sindrome di Marfan

La Sindrome di Marfan viene ereditata in maniera autosomica dominante ed è causata dalla mutazione del gene *FBN1* che codifica per la fibrillina 1, proteina della MPEC del tessuto connettivo. Circa tre quarti dei pazienti con la Sindrome di Marfan hanno un parente affetto, mentre circa il 25% dei casi deriva da una nuova mutazione (acquisita). Il parente del paziente portatore della mutazione possiede un rischio di circa il 50% di trasmetterla ad ogni figlio. Si riconoscono anche molte forme Marfan-simili. Le più caratteristiche lesioni patologiche della Sindrome di Marfan interessano occhio, scheletro ed apparato cardiovascolare. La miopia (spesso quasi cecità) è il danno oculare più frequente, segue la sublussazione del cristal-

lino nella metà circa dei pazienti insieme al rischio di distacco retinico, glaucoma e cataratta precoce. Lo scheletro mostra ossa molto lunghe e lassità articolare. In particolare, le braccia sono abnormalmente lunghe così come le dita e soprattutto i pollici (**Figura 14.1**). La statura è eccessiva (**Figura 14.2**). A seguito della crescita eccessiva ed allungamento delle ossa lo sterno può essere spinto all'interno (*pectus excavatum*) o all'esterno (*pectus carenatum*) dalle coste toraciche (**Figura 14.2**). La scoliosi è molto comune (**Figura 14.2**). Spesso è presente disontogenesi, displasia delle anche ed alcune manovre semeiologiche (es: "segno del polso" o "segno del pugno") sono molto utili per verificare il sospetto clinico. I segni cardiovascolari includono la dilatazione (ectasia) dell'aorta a livello della valvola aortica, quindi l'aneurisma dell'aorta, il prolasso delle valvole mitralica e tricuspide e la dilatazione dell'arteria polmonare. In pratica, le maggiori cause di morbidità e mortalità nei pazienti affetti da Sindrome di Marfan sono cardiovascolari. Va ricordato che molti atleti (basket, pallavolo) sono affetti da forme "fruste" di Marfan. La gravidanza può essere pericolosa per le donne affette dalla Sindrome di Marfan portatrici di aneurisma dell'aorta.

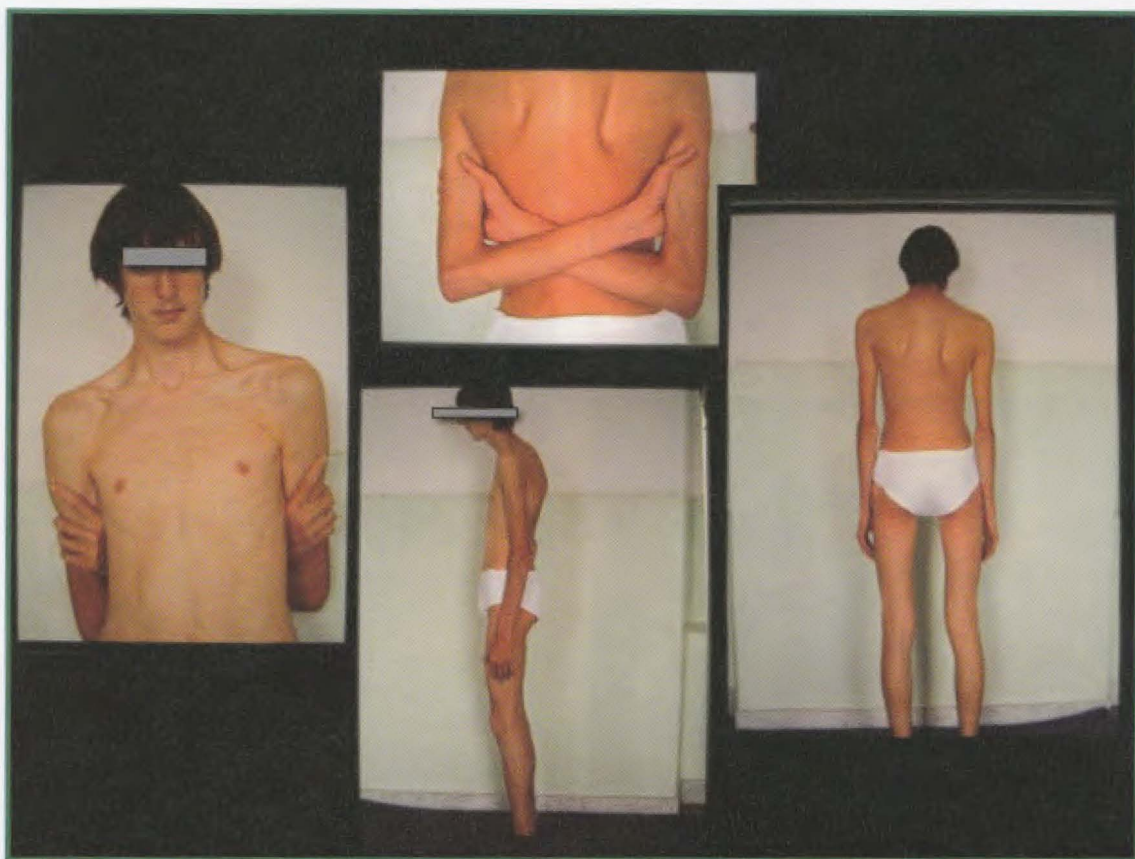


Figura 14.2 – Paziente con Sindrome di Marfan. Evidente cifoscoliosi, arti allungati, alta statura (il presente G.R. alto 196 cm). A seguito della crescita eccessiva ed allungamento delle ossa lo sterno può essere spinto all'interno (*pectus excavatum*).

Le Sindromi di Ehlers-Danlos

Le sindromi di Ehlers-Danlos sono ereditate per geni mutati che si trasmettono dai genitori ai figli e si selezionano secondo questa caratteristica in diversi sottotipi che si differenziano in maniera evidente tra loro, anche clinicamente. La cute fragile ed iperestensibile e le articolazioni fortemente lasse ed iperestensibili (iper mobilità articolare), conseguono spesso da geni anomali che, per esempio, alterano la produzione delle proteine della MPEC del tessuto connettivo, come nel caso della fibronectina, segnalata nel 1986 (**Figura 14.3**). Nel 2001 è stata descritta una nuova Sindrome di Ehlers-Danlos causata dalla mutazione di un'altra proteina della MPEC, la tenascina. Tale proteina

regola la normale distribuzione delle altre componenti della MPEC, principalmente i collagene, a livello di vari tessuti, quali cute, tendini, muscolo e vasi sanguigni. Per alcune forme di Sindrome di Ehlers-Danlos la biopsia cutanea con studio della MPEC può essere utile per formulare la diagnosi e definire il sottotipo.

Tra i 12 sottotipi conosciuti, i più frequenti clinicamente sono la forma Classica (precedentemente chiamata Tipi I e II) con marcata iper mobilità articolare, iperestensibilità e fragilità cutanea, caratterizzata da facili lesioni cutanee, sublussazioni articolari e scoliosi. Tale forma viene ereditata come carattere autosomico dominante (cioè passato direttamente da genitori a figli). Esiste poi la Sindrome da Iper mobilità articolare

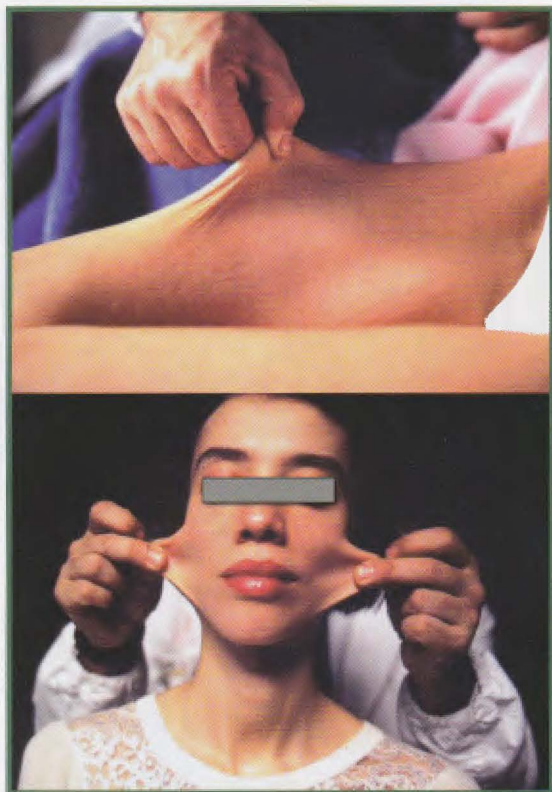


Figura 14.3 – Ehlers-Danlos. La cute fragile ed iperestensibile.

(precedentemente Tipo III), con lussazioni frequenti e trasmessa ancora come tratto autosomico dominante. La forma vascolare (precedente Tipo IV) con rottura spontanea di arterie e dei tessuti intestinali rappresenta un grave rischio di morte. Le vene sono visibili sotto la cute e la forma è trasmessa come autosomica dominante e recessiva (non visibile nei membri della famiglia, o solo in una generazione della stessa famiglia). La forma Cifoscoliotica (precedente Tipo VI) presenta globo oculare fragile, lassità cutanea ed articolare e severa scoliosi (autosomica recessiva). La forma Artrocalasica (Precedente tipo VIIB, arthrocalasis multiplex congenita) presenta statura bassa, lassità e lussazioni articolari con possibile trasmissione dominante e recessiva. Il Tipo X, da Carena di tenascina, autosomica recessiva, presenta le caratteristiche generali di tutte

In breve

- Le malattie ereditarie del tessuto connettivo (METC) rappresentano una famiglia di disordini patologici legati alla mutazione dei geni implicati nella sintesi appunto del tessuto connettivo. Esistono circa 200 disordini che rientrano nelle METC.
- Delle METC tra quelle che maggiormente possono interessare il reumatologo sono da considerare La Sindrome di Marfan (e le Marfan-simili), Le Sindromi di Ehlers-Danlos e la Osteogenesis Imperfecta.
- Le METC, specialmente nei giovani, seppur generalmente rare, sono molto più frequenti di quanto uno si possa immaginare (spesso presenti in forme "fruste").
- Le più caratteristiche lesioni patologiche della Sindrome di Marfan interessano occhio, scheletro ed apparato cardiovascolare. In pratica, le maggiori cause di morbidità e mortalità nei pazienti affetti da Sindrome di Marfan sono cardiovascolari.
- Le 12 Sindromi di Ehlers-Danlos sono in varia misura caratterizzate da cute fragile ed iperestensibile (facili anche ematomi spontanei), e le articolazioni sono fortemente lasse ed iperestensibili (lussazioni frequenti).
- Generalmente nella Osteogenesis Imperfecta (OI) è presente un difetto genetico che interessa la produzione del collagene di Tipo I, ma esistono anche forme in cui tale difetto non è dimostrabile. Il risultato finale è una alterata crescita principalmente dei tessuti ricchi di collagene Tipo I, cioè l'osso.
- Le caratteristiche generali dei quattro tipi riconosciuti di OI (Il Tipo II è solitamente letale alla nascita) comprendono ossa corte e ricurve (statura bassa), disontogenesi e sclere blu.

le precedenti forme, tuttavia con una particolare evidenza di cicatrici a livello delle lesioni cutanee. Meno frequente la forma di Dermatosparaxis (precedente VIIC) con cute molto soffice spesso ripiegata su se stessa in pliche. Va ricordato che alcuni casi di Sindrome di Ehlers-Danlos utilizzano questa lassità articolare per lavorare come "contorsionisti" negli spettacoli (**Figura 14.4**).



Figura 14.4 – Esempio di iperlascità articolare, definita sindrome da ipermobilità benigna (Ehlers-Danlos tipo III) in un paziente maschio di 22 anni (*Per gentile concessione del Prof. Cutolo*).

Osteogenesis Imperfecta

Negli USA si pensa a circa 20.000-50.000 casi di Osteogenesis Imperfecta (OI). Generalmente è presente un difetto genetico che interessa la produzione del collagene di Tipo I, ma esistono anche forme in cui tale difetto non è dimostrabile. Il risultato finale è un'alterata crescita principalmente dei tessuti ricchi di collagene Tipo I, cioè l'osso e i denti (deformazioni scheletriche e disontogenesi) (**Figura 14.5**). Le caratteristiche generali dei quattro tipi riconosciuti di OI, che variano nelle caratteristiche e nella severità, sono come segue:

Tipo I

- Tipo più comune e più delicato di OI.
- Le ossa fratturano facilmente. La maggior parte delle fratture si presentano prima della pubertà.
- Altezza normale o quasi normale.



Figura 14.5 – Osteogenesis Imperfecta. Disontogenesi.

- Tendini allentati e debolezza del muscolo.
- Sclera solitamente di colore blu, viola, o grigio (**Figura 14.6**).
- Faccia triangolare.
- Tendenza alla scoliosi.
- Deformità dell'osso assente o minima.
- Denti fragili (possibili).
- Perdita della capacità uditiva (possibile), spesso cominciando tra i 20-30 anni.
- La struttura del collagene è normale, ma la quantità ridotta.

Tipo II

- La forma più severa.
- Frequentemente mortale (subito dopo la nascita), spesso per problemi respiratori.
- Fratture numerose e deformità severa dell'osso.
- Bassa statura con i polmoni sottosviluppati.
- Collagene alterato.

Tipo III

- Le ossa fratturano facilmente. Le fratture spesso presenti alla nascita ed ai raggi X si possono rivelare le riparazioni che si sono presentate prima della nascita.
- Bassa statura.
- Sclera di colore blu, viola, o grigio.
- Tendini allentati e scarso sviluppo dei muscoli delle braccia e delle gambe.
- Gabbia toracica di forma cilindrica.
- Faccia triangolare.
- Scoliosi.

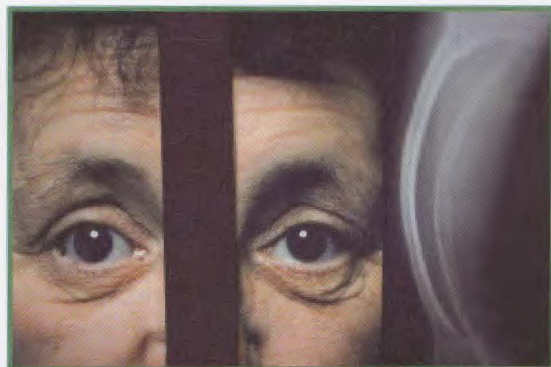


Figura 14.6 – Osteogenesis Imperfecta. Sclere blu.

- Problemi respiratori (possibili).
- Deformità dell'osso, spesso severa.
- Denti fragili (possibili).
- Perdita della capacità uditiva (possibile).
- Collagene alterato.

Tipo IV

- In termini di severità si colloca fra tipo I e tipo III.
- Le ossa fratturano facilmente. La maggior parte delle fratture si presentano prima della pubertà.
- Statura bassa.
- Sclera bianca o quasi-bianca (cioè normale).
- Tendenza alla scoliosi.
- Gabbia toracica di forma cilindrica.
- Faccia triangolare.
- Denti fragili (possibili).
- Perdita della capacità uditiva (possibile).
- Collagene alterato

Possibilità terapeutiche nelle Malattie Ereditarie del Tessuto Connettivo

Ogni differente malattia richiede un programma terapeutico specifico. Nella maggior parte dei casi, è importante valutare l'entità del danno presente, per esempio, il diametro dell'aorta nei pazienti con sindrome di Marfan, la severità della scoliosi nei pazienti con OI o in alcuni sottotipi delle Sindromi di Ehlers-Danlos, e se sono presenti esostosi per esempio alla base del cranio nei pazienti con OI. In molti casi, il trattamento "metabolico specifico" è utile (per esempio, vitamina B6, vitamina C e D in dosi alte e per lungo tempo). In altri, il trattamento sistematico con farmaci come betabloccanti si è rilevato utile. Recentemente è stata riconosciuta l'utilità dei sartanici nella sindrome di Marfan, in quanto il blocco del recettore dell'angiotensina II riduce la concentrazione di TGF-beta totale e attivo, responsabile della progressione aneurismatica. Le terapie

geniche non sono ancora utili. La terapia chirurgica ortopedica è indispensabile in alcune forme severe di lussazioni articolari a scoliosi gravi. Visite oculistiche frequenti nella Sindrome di Marfan per valutare la presenza di lussazioni del cristallino o cataratta.

Non deve mai mancare in questi pazienti un conforto psicologico specie nelle forme più evidenti.

Lecture consigliate

- McKusick's heritable disorders of connective tissue: by Peter Beighton; Victor A McKusick Publisher: St. Louis : Mosby, 1993.
- Marfan Syndrome: A Primer for Clinicians and Scientists. Peter N Robinson, Maurice Godfrey - Medical Publisher- 2004.
- Connective Tissue Disease: Molecular Pathology of the Extracellular Matrix - Pagina III di J Uitto, A J Perejda, Uitto Uitto - Medical Publisher - 1987.
- Cutolo M. La Sindrome di Marfan. Capitolo dell'Enciclopedia Medica Italiana; Agg II USES Firenze. 1999,3562-3573.
- Bolar N, Van Laer L, Loeys BL. Marfan syndrome: from gene to therapy. Curr Opin Pediatr. 2012 Aug;24(4):498-504.
- De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. Clin Genet. 2012 Jul;82(1):1-11.
- Cundy T. Recent advances in osteogenesis imperfecta. Calcif Tissue Int. 2012 Jun;90(6):439-49.
- Cutolo M. La Fibrillina. Capitolo dell'Enciclopedia Medica Italiana; Agg II USES Firenze. 1999,2298-2303.

Test di autovalutazione

1. Le malattie ereditarie del tessuto connettivo interessano:
 - a. solo il collagene
 - b. il collagene e la fibronettina
 - c. il collagene e la tenascina
 - d. tutte queste proteine
2. La sindrome di Marfan:
 - a. è trasmessa sempre ereditariamente

- b. esiste un 25% di nuovi casi acquisita
 - c. è più frequente negli anziani
 - d. tutto falso
3. Le Sindromi di Ehlers-Danlos:
- a. sono caratterizzate da mutazioni di una sola proteina del tessuto connettivo
 - b. da più mutazioni di proteine
 - c. da nessuna mutazione
 - d. non è nota la loro origine
4. Nella Sindrome di Marfan prevalgono:
- a. i sintomi cardiovascolari
 - b. i sintomi cutanei
 - c. i sintomi scheletrici
 - d. tutti
5. Nelle Sindromi di Ehlers-Danlos prevalgono:
- a. lassità articolare
 - b. iperestensibilità cutanea
 - c. fragilità vascolare
 - d. tutti
6. La forma di Osteogenesis Imperfecta non compatibile con la vita è la forma:
- a. tipo II
 - b. tipo III
 - c. tipo I
 - d. tipo IV
7. Nella Osteogenesis Imperfecta il danno più evidente è a carico:
- a. dello scheletro
 - b. della cute
 - c. dei vasi
 - d. dei polmoni
8. La statura dei pazienti con Sindrome di Marfan è:
- a. bassa
 - b. alta
 - c. normale
 - d. variabile
9. Le forme di Ehlers-Danlos conosciute sono:
- a. 6
 - b. 10
 - c. 4
10. La causa di morte più frequente nella Sindrome di Marfan è legata a lesioni:
- a. cutanee
 - b. scheletriche
 - c. cardiovascolari
 - d. tutte egualmente

Risposte ai test di autovalutazione

Capitolo 3	1.d;	2.a;	3.c;	4.a;	5.c					
Capitolo 4	1.d;	2.e;	3.a							
Capitolo 6.1	1.d;	2.a;	3.e;	4.a;	5.e					
Capitolo 6.2	1.c;	2.b;	3.c;	4.a						
Capitolo 6.3	1.b;	2.a;	3.c							
Capitolo 6.4	1.a;	2.b;	3.a;	4.c;	5.d					
Capitolo 7.1	1.a;	2.e;	3.a;	4.d						
Capitolo 7.2	1.e;	2.a;	3.a							
Capitolo 7.3	1.d;	2.c;	3.d							
Capitolo 7.4	1.c;	2.a;	3.a							
Capitolo 7.5	1.b;	2.a								
Capitolo 7.6	1.c;	2.c;	3.d;	4.b;	5.d;	6.d				
Capitolo 7.7	1.c;	2.b;	3.a;	4.d						
Capitolo 7.8	1.b;	2.b;	3.c;	4.c e d						
Capitolo 7.9	1.b;	2.d;	3.c							
Capitolo 7.10	1.d	2.a	3.a							
Capitolo 8.1	1.c;	2.a;	3.b;	4.b;	5.b;	6.c;	7.c;	8.c;	9.a;	10.b
Capitolo 8.2	1.d;	2.c;	3.c;	4.d;	5.c					
Capitolo 9.2	1.a;	2.c;	3.c							
Capitolo 9.3	1.b;	2.c;	3.c;	4.b;	5.a					
Capitolo 9.4	1.d;	2.d;	3.d;	4.d;	5.c;	6.c;	7.c;	8.d;	9.d;	10.d
Capitolo 9.5	1.c;	2.b;	3.a;	4.c						
Capitolo 9.6	1.c;	2.b;	3.d;	4.b;	5.d;	6.c;	7.a;	8.c;	9.d;	10.a;
	11.c;	12.c;	13. d;	14.b;	15.d;	16.a				
Capitolo 9.7	1.a;	2.a;	3.a							
Capitolo 10.1	1.b;	2.c;	3.e;	4.d;	5.c					
Capitolo 10.2	1.d;	2.a;	3.a;	4.c;	5.d					

Capitolo 10.3	1.c;	2.c;	3.a;	4.a;	5.e					
Capitolo 10.4	1.c;	2.a;	3.d;	4.e;	5.c;	6.b				
Capitolo 10.5	1.c;	2.b;	3.a;	4.d;	5.d;	6.c;	7.d;	8.d		
Capitolo 11.1	1.b;	2.c;	3.c;	4.a						
Capitolo 11.2	1.b;	2.c;	3.c;	4.c;	5.a					
Capitolo 11.3	1.b;	2.c;	3.e							
Capitolo 11.4	1.d;	2.a;	3.a;	4.a;	5.d					
Capitolo 11.5	1.d;	2.d;	3.b;	4.d;	5.a					
Capitolo 11.6	1.b									
Capitolo 12.1	1.d									
Capitolo 12.2	1.d;	2.d;	3.d;	4.d	5.d					
Capitolo 12.3	1.d;	2.d;	3.d;	4.d	5.d					
Capitolo 12.4	1.b;	2.a;	3.c;	4.a;	5.c					
Capitolo 12.5	1.d									
Capitolo 13.1	1.d;	2.a;	3.c;	4.c						
Capitolo 13.2	1.c;	2.c;	3.c							
Capitolo 13.3	1.b;	2.c;	3.b							
Capitolo 13.4	1.d;	2.d								
Capitolo 14	1.d;	2.b;	3.b;	4.d;	5.d;	6.a;	7.a;	8.b;	9.c;	10.c

Indice analitico

A

- Accesso gottoso, 309
- ACE inibitori, 230
- Acetaminofene, 285
- Acido acetilsalicilico, 211, 230, 282, 285, 309
- Acido ialuronico, 17, 63, 347
- Acidosi tubulare distale, 244, 383
- Aciduria mevalonica, 104
- Acne, 289, 295
- Acrocianosi, 79, 235
- Acrodermatite atrofica, 111
- Acromegalia, 350, 383
- Acroosteolisi, 221
- ACTH, 362
- ADAMTS, 341, 342, 343
- ADCC (citotossicità cellulare anticorpo dipendente), 45
- Afte orali-genitali, 289, 290, 294, 295
- Aftosi, 134
- Aggrecanasi, vedi ADAMTS
- Aggrecano, 17
- Agopuntura, 373
- Alcool, abuso di, 381, 383
- Alfa1-antichimotripsina, 83
- Alfa1-antitripsina, 37, 83
- Alfa1-glicoproteina, 37, 83
- Alfa-2-macroglobulina, 82
- Alfa-actinina, 37
- Alfa-enolasi, 293
- Algodistrofia, 76, 81, 355, 393
- Alimentazione parenterale, 230
- Allergene/i, 41, 271
- Allodinia, 394
- Allopurinolo, 285, 320
- Alopecia (cicatriziale, noncicatriziale), 192
- Alveolite, 219, 244
- Amaurosi fugace, 277
- Amiloide Sierica A (SAA), 83, 84
- Amiloidosi, 84, 102, 167, 168, 183, 278, 292
- Amputazioni chirurgiche, 230
- Anafilotossine, 46
- Anakinra, 322
- Analgesici, 367, 373
- Anchilosi, 70, 311, 317
- Androgeni, 26, 383
- Androstenedione, 26
- Anello fibroso, 16, 70
- Anemia, 227
 - delle malattie infiammatorie croniche, 269, 278, 355
 - emolitica autoimmune, 41, 198
 - microcitica, 222
 - normocitica, 244
- Aneurismi, 259, 276, 277, 282
- Anfiartrosi, 13
- Angina abdominis, 268
- Angina pectoris, 206
- Angiogenesi, 34, 171
- Angiografia, 81, 196, 263
- Angioplastica, 282
- Angio-RMN, 262, 278
- Angio-TC, 278
- Angiotensin converting enzyme, 126
- Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), 59
- Antagonisti dei recettori 5-HT₃, 362
- Antagonisti recettoriali della endotelina I, 230
- Antiaggreganti, 295
- Antiarritmici, 230
- Antibiotici, 230
- Anticoagulanti, 295, 383
- Anticonvulsivanti, 383
- Anticorpi, 38, 44, 89, 270
 - anti-aminoacyl-RNA transferasi, 91
 - anti-antigeni nucleari estraibili (anti-ENA), 90
 - anti-beta2 glicoproteina I, 92, 93, 205, 209
 - anti-beta2 glicoproteina I (aβ2GPI), ricerca di, 203
 - anti-cardiolipina (aCL), 92, 93, 203, 205, 207
 - anti-cellule endoteliali (AECA), 197, 229, 230, 293
 - anti-centromero, 215, 223, 225
 - anti-cheratina, 87
 - anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA), pattern di fluorescenza, 92, 262, 266, 269, 271, 274, 284
 - - citoplasmatico (C-ANCA), 270
 - - perinucleare (P-ANCA), 270
 - anti-C1q, 85, 198, 199
 - anti-DNA topoisomerasi I (Scl-

- 70), 70, 90, 215, 223, 225, 253
- anti-DNAds (nativo), 42, 88, 89, 90, 194, 199
- anti-DNA-proteina, 88
- anti-ferritina, 357
- antifibrillarina, 219, 215,
- anti-fosfolipidi (aPL), 92, 93, 193, 197, 198, 199, 203, 205, 207, 209, 253
- anti-GnRH, 383
- anti-HBV, 287
- anti-istoni, 88, 91
- anti-Jo1, 89, 91, 235
- anti-Ku, 91
- anti-LDL ossidate, 197
- anti-membrana basale glomerulare, 272
- anti-Mi-2, 92, 233, 234, 235
- anti-mieloperossidasi, 92, 266, 274
- anti-mitocondrio, 244
- anti-nucleo (ANA), 88, 169, 170, 189, 198, 222, 228, 236, 245, 272, 284
- - atipico, 270
- - centromerico, 88
- - granulare, 89, 245
- - nucleolare, 88
- - omogeneo, 88
- - pattern di immunofluorescenza, 89
- - periferico marginale, 88
- - punteggiato, 88
- - ribosomiale, 89
- anti-PDGF α , 22, 229, 230
- anti-pegloticasi, 321
- anti-peptidi citrullinati ciclici (ACPA), 86, 87, 162, 169, 170, 357
- anti-PL-7, 89, 91
- anti-PL-12, 89, 91
- anti-Pm-Scl, 215, 223
- anti-proteina P ribosomiale, 91, 196, 197
- anti-proteina battericida permeabilizzante (BMI), 270
- anti-proteinasi 3 (PR3), 270, 274
- anti-protrombina, 207
- anti-protrombina, ricerca di, 93
- anti-recettore dell'N-metil-D-aspartato (NMDA), 196
- anti-recettore NR2, 196
- anti-ribosomiali, 91
- anti-RNA polimerasi I-III, II, 90, 215, 223, 225
- anti-RNP, 90, 253
- anti-saccharomyces cerevisiae, 293
- anti-sintetasi, 89, 91, 234, 236
- anti-Sm, 90, 253
- anti-SSA (Ro) 52Kd, 91, 192, 240, 243, 244, 247, 245, 253
- anti-SSA/Ro 60Kd, 91
- anti-SSB (La), 91, 240, 244, 247, 253
- anti-SRP, 234
- anti-streptococcici, 94
- anti-Th/To, 215, 223
- anti-U1RNP, 90
- danno diretto da, 45
- miosite associati (MAA), 234, 237
- miosite specifici (MSA), 234, 237
- Antidepressivi, 395
- Antigen Presenting Cells (APCs), 36, 39
- Antigeni HLA (vedi HLA), 95
- Antigeni MICA, 294
- Antinfiammatori non steroidei, 151, 248, 351, 373
- Antimalarici, 201
- Aortite, 136, 276, 277, 278, 279, 282
- Apolipoproteina E, 311
- Aponeurosi, 369, 371
- Aponeurosi, 362, 369
- Apoptosi, 36, 229, 230
- Aptoglobina, 37, 83
- Aree avascolari, 80, 226
- Arteriografia, 279
- Arterite
- a cellule giganti (gigantocellulare, di Horton), 43, 81, 260, 261, 275-281, 356, 359
- arterite cranica classica, 276, 277
- coronarica, 168, 196
- di Takayasu 43, 260, 261, 262, 263
- Arteriti granulomatoze, 263
- Articolare (valutazione), 54
- Articolazioni 13-18
- classificazione delle, 13
- dolenti (conteggio delle, numero delle), 44, 52, 54, 55, 58
- pseudolargamento, 68
- sacroiliache, 13, 68, 74, 326
- tumefatte, (conteggio delle, numero delle), 44, 54, 58
- Articular Chondrocyte Vesicle (ACV), 303
- Artrite/i
- da agenti infettivi, 63, 66, 73, 99, 109-117
- - batteriche, 66, 73, 109-114, 315
- - da Brucella, 110
- - da Micobatteri, 110
- - fungine, 114
- - gonococciche, 110
- - non-gonococciche, 109
- - parassitarie, 115
- - virali, 113
- da Cristalli di Pirofosfato di Calcio (CPPD), (vedi Artropatie da deposizioni di cristalli)
- enteropatiche, 153-158
- gottosa (vedi Gotta)
- Idiopatica Giovanile (AIG), 156, 157, 176-185
- - correlata all'entesite, 180
- - oligoartrite, 179
- - poliartrite sieronegativa, 178
- - poliartrite sieropositiva, 177
- - sistemica, 176
- psoriasica, 22, 63, 64, 68, 70, 72, 132, 136, 147-152, 180, 383
- reattive, 22, 64, 116-118
- - post-streptococica (PSRA), 121
- - post-uretritico-dissenteriche, 64, 95, 116, 117, 118, 127-132, 137
- reumatoide, 3, 10, 22, 34, 41, 43, 47, 52, 53, 54, 58, 59, 63, 67, 68, 70, 72, 74, 83, 90, 91, 95, 117, 118, 132, 134, 143, 148, 161-175, 239, 272, 282, 326, 357, 381
- Artrocentesi, 67, 108, 330, 333
- Artrodie, 13
- Artrografia, 78
- Artropatia
- associata a celiachia, 153, 157
- di Charcot, 336
- Artropatie
- da deposizione di cristalli, 301-334

- enteropatiche, 154
- meccaniche/degenerative, 150
- monoarticolari, 51
- oligo(pauci)articolari, 51
- poliarticolari, 51
- Artroprotesi, 345
- Artroscopia, 81, 333
- Artrosi, 21, 59, 63, 68, 70, 76, 335-349
- associazione con cristalli contenenti calcio, 331
- erosiva, 344
- nodosa, 337, 344
- primaria idiopatica, 335
- secondaria, 335
- Artro TC, 74
- Asma, 267, 269
- Aspartato-cistein-metalloproteinasasi, 172
- Aspetto a tempesta di neve, 316
- Aspirazione dei depositi calcifici periarticolari, 333
- Aspirina (vedi acido acetilsalicilico)
- Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, 26, 27
- Asse ipotalamo-ipofisi-surrene, 26, 27
- Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS), 153
- Asteria, 166, 285
- dolorosa, 235
- muscolare prossimale simmetrica, 237
- Aterosclerosi accelerata, 168, 191, 196, 264
- Atrofia muscolare, 75, 164
- Atrofia
 - di Sudek, 355
 - muscolare, 75, 164
 - perifascicolare, 234
- Atteggimento captocornico, 144
- Attivatore tissutale del plasminogeno, 207
- Attività di malattia (indici di, misure di, valutazione dell'), 57, 58, 59
- Autoanticorpi, 39, 45, 86-92, 198, 230, 233, 237, 247, 287
- Autoantigeni, 291
- Autofagia, 155
- Aziatioprina, 201, 237, 238, 248, 272, 293, 294

B

- Balanite, 136
- circonata, 129
- Ballottamento rotuleo, 165
- Balneoterapia, 366
- Barbiturici, 389
- Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), 59, 60
- Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), 57
- Bazedoxifene, 383
- B-cell activating factor (BAFF), 247
- Belimumab, 248
- Benzobromarone, 320
- Benzodiazepine, abuso di, 381
- Beta 2 glicoproteina I (β 2GPI), 203, 207, 209
- Beta 2 microglobulina, 83
- Beta-bloccanti, 285
- Betalattamici, 285
- Bifosfonati, 331, 381, 384, 396
- Biomeccanica articolare, 337
- Biopsia
 - arteria occipitale, 278
 - arteria temporale, 276, 277, 278, 282
 - cutanea, 284
 - endomiocardica, 271
 - ghiandole salivari, 239
 - muscolare, 224, 237, 238
 - osteomidollare, 284
 - polmone, 224
 - renale, 193, 271, 272, 284
- Blocco cardiaco congenito, 244
- B lymphocyte Stimulator (BlyS), 247
- Borrellia burgdorferi, 233
- Borse, 16, 17, 18, 51, 369, 371
- Borsite/i, 71, 72, 164, 355, 369, 371
- anserina, 371
- dell'anca, 129
- dell'ileo-psoas, 166, 370
- olecranica, 72, 166, 371
- rotulea, 371
- sottoacromio-deltoidea, 72, 166, 358, 370
- trocanterica, 166
- Bowel Associated Dermatositis Arthritis Syndrome (BADAS), 156

- Bradichinina, 37
- Bronchiolite obliterante, 167, 220
- Broncopneumopatia cronica ostruttiva, 383

C

- CADM, 237
- Calcificazioni, 236
- dei tessuti molli, 68
- intratendinee, 73, 329
- intra- sotto-cutanee, 217
- Calcio-antagonisti, 230
- Calcitriolo, 388
- Calo ponderale, 235
- Campylobacter jejuni, 116, 118, 131
- Canakinumab, 322
- Candida albicans, 241
- Capacità polmonare totale (TLC), 219
- Capacità vitale forzata (FVC), 219
- Capillari,
 - ectasie, 80
 - neoformazione, 80
 - permeabilità, 80
- Capillarite polmonare, 267, 269
- Capillaroscopia, 67, 79, 223, 224
- Capsula articolare, 15, 16
- distensione della, 72
- Capsulite/i, 355
- retraente (o spalla congelata), 370
- Cardiopatia
 - ischemica, 206
 - reumatica cronica, 121
 - sclerodermica, 220
- Cartilagine articolare, 17, 71, 72, 338, 345
- Cartilagine auricolare, 313
- Caspasi, 47
- Cataratta, 359
- Catepsine, 36, 47
- Causalgia, 393
- Cecità, 276, 277, 291
- Cefalea, 262, 277, 279, 361
- Celiachia, 157, 244
- Cellule
 - dendritiche, 36, 234
 - endoteliali, 229, 230

- giganti 259, 278
- presentanti l'antigene (APC), 169, 293
- Cercini, 16
- Ceruloplasmina, 37, 83
- Cervicalgie, 23
- Cevimelina, 248
- Chapell-Hill (conferenza di), 259
- Chemiotassi, 39, 47
- Chemioterapici, 383
- Chemochine, 33, 34, 35, 36, 37, 46, 47
- Cheratansolfato, 17
- Cheratite, 267
- periferica ulcerativa, 168
- Cheratocongiuntivite secca, 168, 239, 240, 241
- Cheroderma, 136
- pseudo-blenorragico, 129
- Cheratopatia a bandelletta, 179
- Chinesiterapia, 230
- Chinolonic, 285
- Chirurgia
- del rachide, 145
- ortopedica, 173
- Chinolonic, 285
- Chlamydia trachomatis, 94, 118, 119, 120
- Cicatrici a morso di ratto (pitting scars), 225
- Ciclofosfamide, 230, 231, 238, 248, 265, 274, 287, 295, 296
- Cicloossigenasi, 37, 47
- Ciclosporina, 201, 295, 296, 383
- Cifoscoliosi, 390
- CINCA (chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome), 99
- Cirrosi alcolica, 389
- Cirrosi biliare primitiva, 89, 91, 244
- Cisti
- di Baker, 165
- sinoviali, 71, 371
- subcondrali, 75, 345
- Citochine, 34, 35, 46, 47, 291, 312, 343
- pro-infiammatorie, 341
- regolatrici, 313
- Citopenie, 201
- Chlamydia species, 126, 279
- pneumoniae, 358
- trachomatis, 131
- Classificazione
- criteri di, 2
- delle malattie reumatiche, 3-9
- Claudicatio
- arti superiori, 277
- mandibolare, 262
- masticatoria, 262, 277
- Clinical Disease Activity Index (CDAI), 58
- Clinimetria, 51, 61
- Clisma del tenue, 224
- Clorochina, 233
- Clostridium difficile, 131
- Cocaina, 269
- Colangite sclerosante primitiva, 89
- Colchicina, 294, 295, 318, 322, 330, 333
- Colecalciferolo (25OH), 381, 388
- Colite infiammatoria aspecifica, 136
- Collagenasi, 47, 341
- Collagene, 33
- Colonna a canna di bambù, 142, 143
- Colonscopia, 224
- Comorbidità, 316
- Complementemia, dosaggio della, 262
- Complemento, 35, 36, 37, 42, 85, 263
- attivazione del, 45, 46
- C3, 83, 85, 287
- C3a, 312
- C4, 83, 85, 287
- C4a, 312
- C5a, 312
- via classica, 46, 47
- Complesso maggiore di istocompatibilità, (vedi HLA)
- Compliance, 52
- Compressione
- del canale carpale, 377
- midollare spinale, 386
- Compromissione funzionale (valutazione), 57, 58
- Condilartrosi, 14
- Condrocalcinosi, 68, 73, 301
- sintomatica, 22
- Condrociti, 17, 331
- Condroitinsolfato, 17
- Congiuntivite, 129, 136, 267
- Connective Tissue Growth Factor, 229
- Connettivite/i, 3, 51, 189-257, 262, 263, 283, 284
- indifferenziate, 91, 189, 227
- mista, 79, 189, 251-255
- Convulsioni, 195
- Coombs, test di, 198, 244
- Corea minor, 121, 123
- Corpi cavernosi, 313
- Corpi orizoidi, 179
- Corticosteroidi, 132, 151, 172, 173, 201, 264, 265, 272, 274, 322, 395
- ad alto dosaggio, 238
- per uso locale, 333
- per via sistemica, 248, 330
- Cortisolo, 26, 27, 381
- Cox-1 inibitori, 173
- COx-2 selettivi, 145
- Coxartrosi, 165, 335, 337, 345
- Coxsachievirus, 233
- CR1, 37, 41
- CR3, 33
- Cranio, 384
- natiforme, 390
- Creatinfosfochinasi (CPK), 233, 237
- Criocrito, 94, 287
- Crioglobuline, 23, 272, 286
- ricerca delle, 262
- Crioglobulinemia, 41, 126, 243, 244, 285-286
- di tipo II, 285
- di tipo III, 285, 287
- essenziale, 285
- HCV-correlata, 283
- mista, 153, 154, 155, 262, 272, 282, 283, 285
- Criopirina, 103
- Criopirinopatie, 100
- Cristalli
- ACR 1990 per le vasculiti, 364
- ACR/EULAR per la polimialgia reumatica, 358
- CASPAR, 150
- criteri classificativi, 358
- di Bohan e Peter, 237
- di fosfato basico di calcio, 331, 332, 333
- di Genant, 382
- di idrossipatite, 301, 333, 326
- di Moll e Wright, 150

- di Peter, 237
- di pirofosfato diidrato di calcio, 68, 303
- di Resnick, 350
- di UMS, ricerca dei, 315
- di urato monosodico, 311, 312, 313, 314, 315, 318
- nei tessuti articolari, 327
- per l'arterite a cellule giganti, 279
- per la connettivite mista, 254
- per la malattia di Behcet, 294
- ricerca dei, 63, 64
- Criteri minimi di misure (set di), 9, 58
- Crolli vertebrali, 70
- Cronoterapia, 28
- Cross-reattività, 42
- CTLA4, 173
- Cuffia dei rotatori (lassità della), 165

D

- Danno (misure del, valutazione del), 57, 58
- Dattilite (dito a salsicciotto), 136, 149, 180, 371
- Debolezza muscolare, vedi astenia
- Defensine, 36, 47
- Deficit
 - alimentare di calcio, 389, 391
 - congeniti o acquisti di fattori della coagulazione, 93
 - GH, 383
 - HGPRT, 308
 - omozigote di C4a, 199
 - qualitativo del tessuto osseo, 380
 - vitamina D, 389
- Deformità
 - a cuore di carta da gioco, 390
 - a martello, 166
 - a sella del naso, 266, 269
 - craniche, 386
 - della spalla, 68, 369
 - della testa femorale, 76, 78, 165
 - in varismo, 345
 - ossea, 382, 384, 388
- Deidroepiandrosterone, 26
- Denosumab, 383
- Densità minerale ossea, 343

- Deplezione di fosfati, 389, 391
- Dermatomiosite, 43, 79, 91, 92, 189, 233-238
- clinicamente amiotopica (CADM), 233, 236
- Dermato-polimiosite, 79
- Dermatosi neutrofilica, 156
- Deviazione ulnare, a colpo di vento, 164
- Diabete mellito, 264, 265, 316, 350, 359
 - tipo I, 383
- Diapedesi, 34
- Diartrosi, 13, 15, 18
- Diclofenac, 285
- Dieta iperproteica, 307
- Difenilidantoina, 389
- Diffrazione ai raggi X, 333
- Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis (DISH o malattia di Forestier), 350-352, 372
- Diffusione alveolo-capillare del CO (DLCO), 219, 220, 224, 227
- Diplopia, 267, 277
- DIRA (Deficiency of the Interleukin-1 Receptor Antagonist), 99
- Disabilità, 3, 52, 58, 167, 381
 - questionari di valutazione della, 61
- Disallineamento dei capi articolari, 56
- Disco intervertebrale, 16, 326
- Discromia ocracea, 287
- Disease Activity Score (DAS), 44, 55, 58
- Disease Modifying AntiRheumatic Drugs (DMARDs), 151, 155, 183,
 - small molecules, 173
- Disease Modifying OsteoArthritis Drugs (DMOADs), 349
- Disfunzione/danno endoteliale, 291
- Displasia acetabolare familiare, 338
- Displasia fibromuscolare, 264
- Distrofia simpatico-riflessa, 355
- Dito/a
 - a cannocchiale, 148
 - a collo di cigno, 164
 - a salsicciotto, 252

- a scatto, 166
- ad asola o en boutounnière, 164
- tumefatte (Puffy fingers), 225
- Diuretici, 307, 383
- DKK1, 380
- Dolore, 51, 52, 58, 343, 344, 386
 - addominale acuto, 288
 - alla digitopressione, 364
 - alla palpazione della arteria temporale o occipitale, 277
 - articolare, 16, 51, 384
 - coxofemorale, 358
 - cronico, 51, 52
 - - scale per la valutazione del, 52, 53, 54, 61
 - da carico (meccanico), 164, 345
 - del cingolo scapolare, 359
 - del rachide, 59
 - delle articolazioni periferiche, 59
 - di tipo infiammatorio, 164
 - generalizzato, 363
 - osseo, 386
 - retrosternale, 241
 - testicolare, 262
 - valutazione del, 52
- D-penicillamina, 233
- Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA), 380
- Dupuytren, malattia di, 362

E

- Eburneazione, 339
- Echovirus, 233
- Ecografia articolare, 67, 71-74, 169, 224, 242, 262, 316
 - con power Doppler, 79
 - dei tendini, 73
- Economia articolare, 347
- Ectasie capillari, 80
- Edema, 357, 376, 394
 - regioni periorbitarie, 235
- Edema osseo, 78, 130, 169, 135, 142
- Efficacia (Effectiveness), 61
- Eicosanoidi, 34, 37
- Elastasi, 36, 47
- Elettromiografia (EMG), 224, 237, 262, 270, 377
 - biofeedback, 366

Elettroencefalografia (EEG), 125, 126, 262, 270
 Elettrostimolazione a bassa tensione o TENS, 373
 Emartro, 63
 Emocromatosi, 303, 383
 Emoglobinopatie, 264
 Enartrosi, 14
 Endocardite verrucosa (Libman-Sacks), 196
 Endotelina 1, 223, 229, 230
 Endotelio, 291
 Endothelial cell growth factor, 111
 Enterite/i, 180
 Enteropatia, 218
 Entesi, 17, 19, 68, 135, 369, 372
 Enterite/i, 68, 81, 130, 135, 147, 154, 355, 372
 - artrite correlata all', 180
 Entesofiti, 68
 Entesopatie, 369, 372
 Epicondilita, 23
 Epidemiologia, 19-21
 - dei reumatismi extra-articolari, 21
 - del dolore muscolo-scheletrico, 21
 - dell'osteoporosi, 22
 - delle artriti, 22
 - delle artropatie degenerative, 21
 - delle connettiviti, 22
 - delle spondilartrosi
 sieronegative, 22
 Eparina a basso peso molecolare, 211
 Epatite, 197, 287
 - autoimmune, 244
 - cronica attiva, 89, 91, 389
 Epatocarcinoma, 287
 Epcidina, 357
 Episclerite, 168
 Epitelite autoimmune, 239
 Epitopo condiviso o Shared Epitope (SE), 171
 Epstein Barr Virus (EBV), 126, 246
 Eritema
 - cronico migrante, 103, 111
 - diffuso, 235
 - elevatum diutinum, 282, 283
 - induratum, 126
 - marginato, 121

- morbilliforme diffuso, 192
 - nodoso, 124, 129, 136, 289, 290, 295
 Eritrodermia esfoliativa, 148
 Esame obiettivo articolare, 56
 Ernie discali, 78
 Erosioni, 68, 72, 75, 162, 169, 252, 315, 316
 Eruzioni, 289
 - acneiformi, 290
 - papulo-vescicolo-pustolosi, 290
 Escare, 216
 E-selectina, 209, 223
 Esocrinopatia autoimmune, 239
 Esposizione ai raggi UV, 201
 Estrogeni, 26, 29, 30, 357, 383
 Essudati retinici cotonosi, 197

F

Fagocitosi, 34, 45, 311
 Fagolisosomi, 311, 312
 Fagosomi, 34
 Faringodinia, 275
 FAS/FASL, 47
 Farmaci, 269, 271, 285
 - anti-infiammatori non steroidei, 130, 145, 172, 173, 183, 321, 333, 347
 - anti-TNF α , 130, 295, 295
 - biologici, 173, 238
 - condroprotettori, 347
 - cortisonici, 383
 - inibitori del reuptake della serotonina, 362, 366
 FAS/FASL, 47
 Fasce, 51, 369, 371
 Fascite/i, 369
 - eosinofila, 79, 189
 - plantare, 78, 189
 Fatica, 52
 Fatigabilità, 243
 Fattore/i
 - anti-perinucleare, 86, 87
 - di rischio, 337, 339, 341, 393
 - reumatoide (FR), 86, 162, 167, 169, 170, 245, 262, 287
 - - IgA, 86
 - - IgG, 86
 - - IgM, 86, 357
 - - monoclonale, 285
 - VIII di von Willebrand (vWfAg), 33, 223
 - V di Leyden, 293
 - V e XII della coagulazione, 207
 Febbre mediterranea familiare (FMF), 99-100
 Febbre reumatica (vedi Reumatismo articolare acuto)
 Febuxostat, 320
 Fenilbutazone, 309
 Fibroblasti, 34, 46
 Fibronectina, 33
 Fibrinogeno, 82, 83, 278
 Fibrinolitici nella TVP, 295
 Fibromialgia, 23, 153, 193, 361-368
 - primitiva, 361
 - secondaria, 361
 Fibrosi, 220, 252
 - a nido d'ape, 219
 - ad aspetto reticolare, 219
 - bibasale (Rx), 225
 - cistica, 383
 - del lobo superiore, 136
 - interstiziale, 214
 - miocardica, 220, 284
 - polmonare, 89
 Filaggrina, 87
 Fish tail, 150
 Fisiochinesiterapia, 183
 Flogosi granulomatosa, 278
 Fluorangiografia cutanea, 81
 Fluorosi, 350
 Flusso espiratorio forzato al primo secondo (FEV1), 219
 Focus score, 247
 Follicolite, 289
 Forme indifferenziate, 2, 4
 Formicolio, 376
 Fosfatemia alcalina, 381, 386
 Fosfatasi alcalina, 222, 329
 Fosfato basico di calcio (BCP: Basic Calcium Phosphate), 301
 Fosforemia, 381
 Fosforibosilamina, 305, 306
 Fosforibosilpirofosfato (PRPP), 305
 Fosforibosilpirofosfato sintetasi (PRS), 308
 Fotofobia, 240
 Fotosensibilità, 263
 Fratture, 76, 77, 380, 387
 Fronte olimpica, 390
 Fumo di sigaretta, 87, 167, 383

G

Gadolinio, 75
 Gastrectomia, 383
 Gastrite
 - atrofica antrale, 243
 - superficiale, 243
 Gastropatia, 218
 Gelatinasi, 36, 341
 Gene/i,
 - GDF5, 338
 - HFE dell'emocromatosi, polimorfismo del, 338
 - legati ad una condizione di iperuricemia, 308
 - MEFV, 99
 - NALP3, 105
 - NOD2, 105
 Genu varum, 68
 Geodi, 70, 315
 GH, 362
 Ginglimi, 15
 Glomerulonefrite, 252, 266, 269, 272, 273, 287, 288
 - con proliferazione extra capillare con semilune, 271
 - lupica, 46, 91, 194
 - membranoproliferativa, 194
 - necrotizzante, 263, 269, 271, 273
 - pauci-immune, 263, 266, 274
 - rapidamente progressiva, 267, 269
 Glossite, 277
 Glucocorticoidi (GC), 253, 294
 - per uso topico, 295
 - ritardo per via iniettiva, 359
 Glycam 1, 33
 GM-CSF, 172
 Gomito del golfista, 372
 Gonartrosi, 68, 335, 337, 344
 Gotta, 64, 73, 301, 302, 305-324
 - acuta, 309
 - cronica, 311, 313
 - - tofacea, 309, 310
 - da farmaci, 309
 - intercritica, 312
 - secondaria a, 308
 - - della glicogenosi, 309
 - - emopatie, 309
 - - glicogenosi, 309
 - - insufficienza renale, 308
 - viscerale, 313

Graft versus host diseases, 247
 Grano di rosario, 263
 Granuli primari, (degranulazione di), 47
 Granulociti, 46
 - eosinofili, 259
 - neutrofili, 259
 Granulomatosi con poliangioite (Wegener), 43, 92, 260, 266, 267, 268, 269, 271, 273, 274
 Granulomatosi eosinofila con poliangioite, 266, 269
 Granulomi, 259
 - intraparietali, 271
 - perivascolari, 271
 - radiali di Miescher, 124
 Granzimi, 47
 Guaine tendinee, 17, 369
 - distensione delle, 73

H

Hairy cell leucemia, 259
 Health Related Quality of Life (HRQOL), 59
 Heat shock proteins (HSP), 117
 Helicobacter pilori, 293
 HBsAg, 287
 HBV, 126
 HCV, 126, 244, 246, 247, 285
 HEAT SHOCK PROTEINS (HSP), 291
 HIV, 247, 254, 259
 HLA (sistema, antigeni), 95-97
 - A10, 350
 - B1*0401, 279
 - B1*0404/08, 279
 - B5, 95
 - B8, 245, 350
 - B16, 147
 - B17, 147
 - B13, 147
 - B27, 95, 117, 118, 127, 131, 136, 139, 142, 147, 150, 153, 154, 155, 180, 350
 - B2703, 131
 - B*2705, 127, 131
 - B35, 153
 - B38, 147
 - B39, 14
 - B44, 153
 - B51, 95, 293

- B5101, 293
 - B5108, 293
 - B57, 293
 - Cw6, 147
 - DPw2.1, 181
 - DPw3, 17
 - DR1, 167, 181
 - DR2, 199
 - DR3, 199, 245
 - DR4, 167, 171, 181, 253, 279, 363
 - DR4 (shared epitope), 87, 171
 - DR5, 181
 - DR8, 181
 - DRB1 *0101, 16
 - DRB1 0102, 171
 - DRB1*0103, 153
 - DRB1*0401, 171
 - DRB1*0404, 171, 358
 - DRB1*0405, 171
 - DRw4, 253
 HTLV-1, 245

I

Ibuprofene, 285
 ICAM-1,-2,-3, 33, 209, 230
 Ictus, 195
 Idrossiclorochina, 248
 Idrossitriptofano(5), 362
 IGF-1, 362
 Igromi, 371
 Imaging, 67-81, 245, 278
 Imatinib, 231
 - Inflammatory Bowel Diseases (IBD), 153, 154, 155, 237
 Immobilizzazione, 383, 381
 Immunità
 - adattativa, 36, 37, 44
 - cellulare, meccanismi di danno da attivazione dell', 46-48
 - innata, 34,36, 38, 44
 - umorale, meccanismi di danno da attivazione dell', 44-46
 Immunocomplessi
 - circolanti, 39, 41, 44, 46, 283
 - in situ, 199
 - malattie da immunocomplessi, 44
 - meccanismi di danno, da, 46
 Immunofissazione sierica e/o urinaria, 381

Immunofluorescenza

- diretta, 283
 - indiretta su cellule Hep-2, 222
- Immunoglobuline (Ig), 68, 82, 170
- boli di in vena, 238, 288
 - IgE, 40, 41
 - IgG, 40, 311
 - IgG1, 40
 - IgG3, 40
 - IgG4, 40
 - IgM, 311

Immunoreazioni patogene

- (ipersensibilità), 38-43
- di I tipo, 38, 39, 41
 - di II tipo, 39, 41
 - di III tipo, 39, 41, 42
 - di IV tipo, 39, 40, 43

Immunosoppressori, 237, 264, 265, 287, 288

Incidenza, 21

Indice/i

- articolare, 55, 56, 61
- - di Ritchie, 54, 56
- aspecifici di flogosi, 58, 82-84, 327, 359
- di attività, 59
- di colestasi, 222
- di dolore diffuso, 364
- di Larsen, 67
- di Sharp, 67
- di Thompson, 54
- (set) compositi, 52

Infarto, 265

- cerebrale, 206
- miocardico, 206, 292

Infezione

- da HCV, 170
- da HIV, 110, 263
- da Papiovirus B19, 271
- da Porphyromonas gingivalis, 170

Infezioni, 241, 282

- batteriche, 83, 263, 284
- locali, 243
- opportunistiche, 265, 272
- ricorrenti, 169
- virali, 83, 263, 284, 285

Infiammazione (il processo

infiammatorio), 33-37

- acuta, 34
- cronica, 34
- indici aspecifici di, (vedi indici aspecifici di flogosi)
- segni clinici dell', 310

Infiltrato (i), 214, 240, 267, 270

- extravascolare di eosinofili, 271
 - parietale, 259
 - perivascolari, 234
 - polmonari fugaci, 269
- Infiltrazioni, 173, 330, 351
- Inflammasoma, 312
- Inflammatory Back Pain (IBP), (vedi lombalgie infiammatorie)
- Infliximab, 285
- Influenza, 233

Inibitori

- dei leucotrieni, 269
- del riassorbimento osseo, 383
- della fosfodiesterasi, 230
- della IL-1, 322
- della tirosinchinasi, 231
- di pompa, 230
- selettivi della ciclossigenasi-2, 348

Inibizione anticorpo-mediata, 247

INR (International Normalised Ratio), 211

Insufficienza

- articolare, 341
- pancreatica, 383
- placentare, 203, 206
- renale cronica, 307, 308, 316, 383
- respiratoria ingravescente, 267
- valvolare, 277

Insulina, 285

Integrine ($\alpha\beta 1$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$), 33

Interferon, 34, 37, 40, 47, 358

- alfa, 296
- gamma, 279, 293

Interleuchina-(IL)-1, 47, 82, 102, 172, 173, 181, 279, 312

- IL-1 alfa, 228
- IL-1 beta, 181, 207, 312, 313, 342
- IL-1RA, 105

Interleuchina-(IL) 2, 47, 223, 279, 358

Interleuchina-(IL-) 3, 47

Interleuchina-(IL-) 4, 40, 47, 228, 229, 230

Interleuchina-(IL-) 5, 40, 47, 230

Interleuchina-(IL-) 6, 37, 47, 82, 172, 173, 181, 209, 229, 278, 279, 312, 316, 357, 358

- blocco della, 280

Interleuchina-(IL) 8, 36, 37, 47, 312

Interleuchina-(IL-) 9, 47

Interleuchina-(IL-) 10, 47, 293, 313

Interleuchina-(IL-) 12, 47, 293

Interleuchina-(IL-) 13, 40, 229

Interleuchina-(IL) 15, 172

Interleuchina-(IL) 17, 47, 172, 181

Interleuchina-(IL-) 18, 40, 47, 172

Interleuchina-(IL-) 21, 47, 293

Interleuchina-(IL-) 22, 47

Interleuchina-(IL) 23, 181, 293

Interleuchina-(IL) 23 R, 155, 293

Interstiziopatia polmonare, 167, 219, 223, 236

Intolleranza al lattosio, 383

Intracrinologia, 30

Intradermoreazione secondo

Mantoux (IGRA), 110

Ionoforesi, 373

Iperalgesia, 394

Iperattività delle cellule B, 240

Ipercalciuria idiopatica renale, 383

Ipercomplementemia, 285

Ipercortisolismo, 383

Iper eosinofilia, 269

Ipergammaglobulinemia, 198, 222, 243

Iperlipidemia, 316

Iperostosi scheletrica idiopatica diffusa, (vedi DISH)

Ipersensibilità (vedi immunoreazioni patogene)

Iperuricemia, patogenesi di, 306

Istamina, 33

Iperparatiroidismo, 303, 383

Iperpigmentazione residua, 285

Iperplasia sinoviale, 71, 171

Iperprolattinemia, 383

Iperensione

- arteriosa polmonare, 219, 220, 225, 227, 252
- arteriosa sistemica, 208, 265, 268, 307, 316, 359, 350
- polmonare, 167, 253

Ipertiroidismo, 383

Iperuricemia, 301, 305, 307, 350

Ipoacusia, 267, 277

Ipocomplementemia, 222, 227, 244
 Iposfosfatasia, 303
 Ipogonadismo, 381, 383
 Ipomagnesemia, 303
 Ipomotilità esofagea, 217
 Ipopion, 290
 Iposfigmia, 262
 Ipostenia, 394
 Ipotrofia muscolare, 144
 Ipoxantinaguanina-
 Fosforibosiltransferasi
 (HGPRT), 306
 Iridociclite,
 - acuta, 180
 - bilaterale, 290
 - con ipopion, 289
 - cronica, 179, 180
 - unilaterale, 290
 Ischemia
 - cardiaca, 262
 - cerebrale, 262, 277
 - intestinale, 262
 - periferica, 262
 Ischemia/riperfusion, danno da,
 394
 Istamina, 33

J

Jaccoud, artropatia di, 193, 251

K

Klinefelter, (sindrome di), 199
 Koebner, fenomeno di, 148

L

Laboratorio (nelle malattie
 reumatiche), 82-96
 Laringoscopia, 270
 Laminina, 33
 Large Granular Lymphocytes
 (LGL), espansione dei, 169
 Larsen (indice di), 67
 Laser Doppler cutaneo, 224
 Laserterapia, 373
 Lattotferina, 47
 Legamenti, 15, 16, 17, 51, 326,
 369

Leucocidina di Panteon-
 Valentine, 109
 Leucotrieni, 37, 47
 Limitazione funzionale, 56, 343,
 344, 345
 - dell'espandibilità toracica, 144
 Linfadenomegalia, 168
 Linfocita/i
 - B, 34, 36, 38, 40, 46, 47 34, 47
 - regolatori, 46
 - T, 36, 38, 39, 40, 42, 46, 47,
 230, 246
 - - autoreattivi, 46
 - - CD4, 40, 43, 46, 47, 234,
 293, 363
 - - CD8, 40, 46, 47, 234
 - - citotossicità da, 47
 - - Th1, 40, 47
 - - Th2, 40, 47
 - - Th9, 47
 - - Th17, 47, 145
 Linfocitopenia, 41
 Linfoma, 241, 248
 Linfoma non-Hodgkin, 169,
 244, 247, 287
 Linfomegenesi ectopica, 247
 Linfotossina b, 171
 Lining sinoviale, 18
 Lipoproteine ossidate (OxLDL),
 293
 Lipossigenasi, 47
 Lipossine, 47
 Liquido sinoviale, 18, 63-66, 318
 - analisi del 63, 64, 108, 332, 333
 - citologica del, 64
 - cristalli (ricerca nel), 63, 64, 331
 - infiammatorio, 315
 - microorganismi (ricerca nel),
 63, 66
 Lisosomi, 34
 Lisozima, 47
 Litiasi renale, 315
 Livaedo reticularis, 126, 192,
 193, 206, 243, 252
 Lombalgia, 23
 - acuta, 326
 - infiammatoria, 153
 Lupus Anticoagulant (LA), 92,
 203, 205, 208, 209
 Lupus cutaneo (Cutaneous Lupus
 Erythematosus, CLE), 191
 - acuto, 192
 - cronico, 192

 - da farmaci, 88, 91
 - discoide, 192, 252
 - subacuto, 91, 192, 243
 Lupus Eritematoso Sistemico, 22,
 34, 41, 45, 59, 85, 87, 88, 90,
 91, 170, 190-203, 239, 251, 259,
 262, 272, 282, 284, 285, 383
 Lupus hair, 192
 Lupus neonatale, 91

M

Macrofagi, 34, 36, 39, 46, 47,
 234, 312
 Macrophage Inflammatory
 protein (MIP)-1a, -1b, -2, 312
 Macrolidi, 285
 MAGIC syndrome (Mouth and
 Genital ulcers with Inflamed
 Cartilage), 292
 Magnesio whitelockite, 331
 Malassorbimento
 - intestinale, 227, 383
 - test per, 224
 Malattia/e
 - autoimmuni, 34, 38, 44, 45,
 51, 83, 190, 264
 - autoinfiammatorie, 38, 99-105
 - celiaca, 157
 - da cloruro di vinile, 79
 - da deposito di cristalli
 - - di CPP (CPPD: Calcium
 Pyrophosphate Deposition
 disease), 301, 325-330
 - - di idrossiapatite, 331-334
 - degenerativa del disco, 141
 - dell'osso, 379-396
 - di Behçet, 38, 95, 99, 260, 289-
 299
 - di Crohn, 136, 153
 - di Gitelman, 303
 - di Kawasaki, 182, 260, 261,
 264
 - di Lederhose, 372
 - di Lesch-Nyan, 308
 - di Lyme, 111
 - di Paget dell'osso, 70, 77
 - di Still, 99
 - di Whipple, 112
 - diffuse del collagene, 189
 - ereditarie del tessuto connettivo,
 397-402

- infiammatorie intestinali (vedi Inflammatory Bowel Disease)
- linfo-proliferative, 248
- mista del tessuto connettivo, (vedi connettivite mista)
- psoriasica, 148
- reumatica (MR) (vedi Reumatismo Articolare Acuto)
- reumatiche, inquadramento, 1-2, 51
- Malformazioni articolari, 337
- Mano/i
 - a gobba di cammello, 165
 - a gobba di dromedario, 165
 - da meccanico, 92, 236
- MAPR, 40
- Marenostrina, 102
- Massa ossea, 380
- Massoterapia, 230, 373
- Mastcellule, 34, 36, 37, 40, 46, 312
- Mastocitosi sistemica, 383
- Mastoidite, 267
- Matrice extracellulare, 17, 397
- proteasi della, 47
- Mean Overall Index for RA(MOI-RA), 58
- Meccanismi patogenetici, 25-49
- Mediatori vasoattivi, 46
- Megacapillari, 80, 217, 226
- Melanodermia, 217
- Melatonina, 27
- Membrana sinoviale, 18-19, 339, 343
- iperplasia, 71, 73
- Membrane Attack Complex (MAC), 85
- Menischi, 16
- Menopausa precoce, 381
- Metabolismo dell'acido urico, 305
- Metabolismo del pirofosfato, 329
- Metalloproteasi, 47, 172, 280
- Metaplasia di Barrett, 218
- Metastasi ossee, 77
- Methotrexate, 132, 201, 230, 237, 238, 248, 274, 280, 359
- MICA*009, 147, 293
- MICI, 126
- Micobatteri, 293
- Micofenolato mofetile, 201, 231, 238
- Micoplasma pneumoniae, 279
- Micosi sistemiche, 125
- Microangiopatia trombotica, 207
- Microangiopatia sclerodermica, 79, 80
- Microbioma, 154
- Microcheilia, 216
- Microcraks, 343
- Microcristalli, 301
- Microerosioni, 338
- Microfratture trabecolari, 343
- Micrognatia, 177, 181
- Microorganismi, ricerca di, 63
- Micro-poliangioite (MPA), 266, 267, 269, 272, 273, 274
- MicroRNA, 229
- Microstomia, 216
- Microtraumi, 337, 355
- Mielite acuta, 292
- Mielite traversa, 195
- Mieloma multiplo, 259, 383
- Milwaukee Shoulder-Knee syndrome, 66, 332
- Mineralizzazione, difetti primitivi della, 389
- Miofibroblasti, 229
- Miopatia da disuso, 222
- Miopatia steroidea, 168
- Miopatie infiammatorie idiopatiche (vedi Polimiositi e Dermatomiositi)
- Miosite con corpi inclusi (IBM), 233, 234
- MIP1, 47
- Mixoma atriale, 264
- MMP (Metalloproteinasasi della matrice), 341-1, 342
- Molecole di adesione, 33
- MOMP, 117
- Monociti, 34, 46, 47
- Mononeurite, 268, 269
- multipla, 168, 262, 287
- sensitiva, 287
- Morbo celiaco, 383
- Morbo di Crohn, 125, 389
- Morbo di Paget, 384, 386
- Morbo di Still dell'adulto, 176, 177
- Morbo di Wilson, 303
- Morfometria vertebrale, 382
- Mortalità cardiovascolare, 3, 316
- Morte intrauterina, 206
- Malattia Reumatica (vedi Reumatismo Articolare Acuto)
- MR, 120-123
- Mucosa-associated Lymphoid Tissue (MALT), 245
- Muscoli, 51
- atrofia, 75
- Mycoplasma, 358
- pneumoniae, 126

N

- Nanismo stilliano, Naproxene, 285
- Necrosi
 - asettica della testa del femore, 383
 - fibrinoide, 167, 194, 259, 271
 - ischemiche digitali, 261
- Nefrite
 - interstiziale, 240
 - da FANS, 168
 - lupica, 193
 - membranosa da sali d'oro o penicillamina, 168
- Nefropatia sclerodermica, 221
- Neisseria gonorrhoeae, 110
- Neoformazione di capillari, 80
- Neoplasie vescicali da ciclofosfamide, 265
- Neridronato, 386
- Nervi, 51
- Neuroborreliosi, 111
- Neuroendocrinoimmunologia, 25-32
- NeuroLupus, 89, 91
- Neuropatia del trigemino, 244
- Nitroderivati, 230
- Nitrossido, 343
- NK (cellule natural killer), 36, 39, 45, 46
- NLRs (Nucleotide binding and oligomerization domain-like receptors), 36
- NOD2/CARD15, 154
- Noduli
 - di Aschoff, 121
 - di Bouchard, 57, 344
 - di Heberden, 57, 314, 337, 344
 - di Meynet, 121
 - polmonari, 267
 - reumatoidi, 162, 166, 167, 168, 268
- NOMID (Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease), 99

Noradrenalina, 27
 NSIP (non specific interstitial pneumonia), 219
 Nucleo polposso, 16

O

Obesità, 307, 308, 350
 Ocronosi, 326
 Octacalcio fosfato, 331
 Oligoartrite, 179, 181
 - asimmetrica, 149
 - estesa, 180
 - persistente, 180
 Onicopatia, 129, 148
 Oponizzazione, 45
 Organo entesale, 372
 Ormone della crescita (GH), 350
 Ormone somatotropo, 27
 Ortesi, 373
 Orticaria,
 - familiare da freddo (familial cold urticaria o familial cold autoinflammatory syndrome, FCU/FCAS), 99, 103
 - vasculite, 285
 Ossa, 51
 Ossificazione/i, 68, 70, 351
 Ossido nitrico, 36
 - sintesi, 293
 Ossigenoterapia, 230
 Osso, 18, 338, 339
 Osteoblasti, 18
 Osteociti, 46
 Osteoclasti, 18, 46
 Osteocondromatosi, 70
 Osso pagetico, 385
 Osteite addensante dell'ileo, 143
 Osteoartrite (osteoartrosi), 117, 314
 Osteocalcina, 303
 Osteociti, 380
 Osteocondromatosi, 70
 Osteodistrofia renale, 390
 Osteofiti, 68, 337, 342, 344
 - pseudo-, 68, 70
 Osteogenesis Imperfecta, 398, 400
 Osteoma osteoide, 77
 Osteomalacia, 70, 157, 168, 381, 388, 390, 392
 Osteomielite multifocale cronica ricorrente (CRMO), 105

Osteomieliti, 77
 Osteonecrosi asettica, 75, 193
 - della testa femorale, 77, 78
 Osteopenia, 70, 381
 Osteopontina, 303
 Osteoporosi, 22, 70, 77, 157, 168, 265, 359, 379-384
 - a macchia di Leopardi, 394
 - cortisonica, 382
 - iuxta-articolare, 70
 - localizzata, 162, 168
 - postmenopausale, 382
 - secondarie, 172, 174, 382, 384
 - senile, 382
 Osteoprotegerina (OPG), 157, 169, 380
 Osteosclerosi, 341
 - dell'osso spongioso, 339
 - subcondrale, 70, 343, 345, 346

P

PAMPs (Pathogen associated molecular patterns), 35
 PADI-4,
 - polimorfismi genetici, 87
 PAI-1, 230
 Pancreatite, 126, 265
 Panniculiti, 124, 126
 Panno sinoviale
 - cronico, 164
 - fibroso, 75
 Panuveite, 290
 PAPS, Primari Antiphospholipid Sindrome (vedi Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi)
 Papule di Gottron, 235, 252
 Paracetamolo, 347
 Para-entesofiti, 68
 Parainfluenza virus, 358
 Para-sindesmofiti, 68, 70
 Paratormone, 381, 388
 Paroxetina, 285
 Parto prematuro, 206
 Parvovirus B19, 279, 293, 358
 Pathergy test, 290, 294
 Patient Reported Outcome (valutazione paziente-centrica), 59
 Pattern capillaroscopico sclerodermico, 225
 PECAM, 33
 Pegotlicasi, 321
 Pencil in cup, 150
 Peptidi artritogeni, 131
 Peptidyl arginino deiminasi-PAD, 170
 Perdita di capacità lavorativa, 336
 Perforine, 36, 47
 Periartrite, 369
 - calcifica, 332
 - dell'anca, 369
 - della spalla, 68, 369
 Pericardite, 167, 196, 197, 252
 Periostio, 16
 Periostite fioccosa, 150
 Peritendinite, 73
 Peritonite, 197
 PET, 196, 262, 279, 358
 PGI-2, 230
 pHmetria delle 24h, 224
 Piastrinopenia, 198, 206, 222, 244
 Piatti cartilaginei, 16
 Piede gottoso, 317
 Piede reumatoide triangolare, 166
 Pilocarpina, 248
 Pioderma gangrenoso, 264
 Pirazinamide, 309
 Pirfenidone, 231
 Pirina, 102
 Pirofosfatasi inorganica, 329
 Pirofosfato di calcio diidrato (cristalli di), 65, 68, 72, 301
 Piroxicam, 285
 Pitting, 148, 180
 Plasmacellule, 34
 Plasmaferasi, 238, 274, 287, 288
 Pleurite, 167, 197, 220, 252, 267
 Pneumopatia nodulare, 167
 Poliabortività precoce, 206
 Poliangioite microscopica (PM), 92, 260
 Poliartrite nodosa, 81, 126, 260, 261, 262, 263
 Policondrite recidivante, 189
 Polidermatomiosite (PM/DM), 88, 189, 233-238
 Polimialgia reumatica (PMR), 59, 164, 276, 277, 279, 356, 357-359
 Polimiositi (vedi Dermatomiosite)

Polimorfonucleati, 36, 39, 40, 45, 46, 47
 Polineuropatia, 168, 287
 PTPN22- Polimorfismo genetico, 87, 171
 Poliposi nasale, 266
 Pollice a zeta, 165
 Polmone coartato (shrinking lung syndrome), 197
 Polmonite
 - ab ingestis, 236
 - interstiziale, 165
 - organizzata, 220
 Polsi arteriosi, 277, 279, 282
 Porpora, 264, 287
 - di Schonlein-Henoch, 260, 261, 282, 287
 - ortostatica, 287
 - palpabile, 243, 261, 263, 282, 285, 286
 - trombocitopenica, 243
 Posizione fetale, 177
 Post-Lyme sindrome, 112
 Postura
 - adozione di- 346
 Potenziali polifasici, 237
 Preeclampsia, 203
 Prevalenza, 21
 Probenecid, 320
 Procinetici, 230
 Procollagene I-Cpropeptide, 223
 Procollagene III-N propeptide, 223
 Profilo ad uccello, 177
 Progesterone, 29, 30
 Prolina-serina-treonina fosfatasi, interagente con la proteina 1 (PSTPIP1), 105
 Proptosi, 267
 Prostaciclina, 230
 Prostaglandine, 37, 47, 230, 343
 Proteina C, 207
 Proteina C reattiva (PCR), 37, 83, 84, 170, 262, 278, 316
 Proteina S, 207
 Proteine di fase acuta (vedi Indici aspecifici di flogosi)
 Proteine leganti il retinolo, 83
 Proteinuria, 227, 262, 265, 269
 Proteoglicani, 17
 Protesi, 348
 Protezione delle articolazioni, 347

Protidogramma, 84, 381
 Prova della pinza, 377
 PRRs (pattern Recognition Receptors), 35
 Prurito, 243
 Pseudogotta, 66 (vedi anche Artropatia da deposizione di cristalli di pirofosfato)
 Pseudocisti intraossee (vedi geodi), 339
 Pseudofollicolite, 290
 Pseudofratture di Looser-Milkman, 390
 Pseudogotta, attacchi di, 326
 Pseudo-osteofiti, 68, 70
 Pseudosindesmofiti, 351
 Pseudo-tenosinovite, 136
 Pseudotumor cerebrali, 292
 Pseudovitiligo, 217
 Pseudoxantoma elasticum, 264
 Psicometria, 224
 Psicosi, 195, 196
 Psoriasi 136, 147
 - guttata, 148
 - invertita, 148
 - pustolosa, 148
 - vulgaris, 148
 Pupilla a quadrifoglio, 179
 Pupilla a trifoglio, 179

Q

Qualità della vita, 51, 52
 - questionari di valutazione della, 61
 Questionario WOMAC, 347

R

RA33, 169
 Rachitismo, 388, 390, 391
 Radicali liberi dell'O₂, 229, 230, 271, 279
 Radiologia digitale, 81
 Radiologia tradizionale, 52, 67-70, 333
 Raloxifene, 383
 Ranelato di stronzio, 383
 Range of motion (ROM), 56, 57
 Rank-ligand, 47, 167, 380
 Rapporto CD4/CD8, 363

Rash
 - cutaneo, 252
 - eliotropo, 235, 252
 - maculare, 235
 - maculo-papulare, 282, 283
 - malare, 192
 - morbilliforme diffuso fotosensibile, 192
 - purpurico, 288
 Raynaud (fenomeno di), 79, 91, 189, 192, 215, 220, 225, 226, 236, 244, 251, 252, 263, 287
 Reazione di Waaler-Rose, 86
 Recettori colinergici muscarinici M3, 247
 Recettori N-metil-D-aspartato (NMDA), 393
 Remitting seronegative symmetric sinovitis with pitting edema (RSPE), 357
 Retinacoli, 371
 Retrovirus (human T-lymphotrophic virus-1), 233
 Rettocolite ulcerosa, 136, 153
 Reattanti della fase acuta (vedi proteine della fase acuta)
 Reumatismo/i
 - articolare acuto, 94, 120-3
 - extra articolari, 23, 355-378
 - palindromico, 164
 Reumatologia, 1
 Rhupus, 193
 Riabilitazione articolare-neuromuscolare, 173
 Rice bodies, 63
 Rieducazione posturale globale, 142
 Rigidità mattutina, 59, 161, 162, 163, 164, 344, 358
 Rilonacept, 322
 Rima articolare, 68
 - riduzione della, 68, 169, 315, 346
 Rinite allergica, 266
 Rinorrea,
 - crostosa, 266
 - ematica, 266, 269
 - purulenta, 266, 269
 Rischio di frattura, 382
 Risonanza Magnetica Nucleare, 67, 68, 78, 169, 196, 220, 224, 242, 270, 345, 358, 394
 - con gadolinio, 75

- encefalo, 262
 Risvegli prolungati, 362
 Ritchie, indice articolare di, 54, 56
 Rituximab (anticorpo monoclinale anti-CD20), 202, 231, 248, 274, 287, 296
 Rizartriosi, 344
 RLRs (Retinoid acid inducible gene I-like receptors), 36
 Rosa Bengala, 241
 Rotula merlata o dentellata, 351

S

SAA (Serum Amiloid A), 37, 84
 Sacroileite, 129, 135, 136, 154, 157
 Salmonelle, 118, 119, 120, 126, 131
 Sarcoidosi, 125, 170
 Sarcopenia, 390
 Schirmer, test di, 239
 Scialografia, 240
 Scialometria, 239
 Sciatica mozza, 138
 Scintigrafia cardiaca perfusionale, 224
 Scintigrafia ossea, 67, 77, 242, 386, 394
 Scintigrafia renale, 224
 Scleredema, 227
 Sclerite, 168
 - nodulare necrotizzante, 168
 Sclerodattilia, 252
 Scleroderma pattern, vedi capillaroscopia 223
 Scleroderma spectrum disorders, 79
 Scleromalacia, 168
 - perforans, 168
 Sclerosi sistemica, 22, 43, 59, 68, 79, 80, 81, 90, 170, 189, 214-231, 239, 251, 264, 313
 - a sclerosi cutanea diffusa (dcSSc), 215, 227, 252
 - a sclerosi cutanea limitata (lcSSc), 88, 91, 215
 Sclerostina, 380
 Scrosci articolari, 344, 345
 Secchezza oculare, 248
 Secchezza vaginale, 243

Segno
 - del doppio contorno, 316
 - del tasto del pianoforte, 165
 - della goccia di cera, 148
 - di Auspitz, 148
 - di Geyser, 332
 - di Gottron, 235
 - di Phalen, 377
 - di Tinel, 377
 Selectine (E, L, P), 33
 Semeiotica fisica e strumentale, 51-97
 Sensibilizzazione centrale, 393
 Sensorio, alterazioni del, 394
 Sonno, alterazioni del, 361
 Squeeze test, 163
 Serin-proteinasi, 172
 Serotonina, 33, 37, 362
 Set compositi, 52
 Set di criteri minimi di misure, 58
 Sexually acquired reactive arthritis- SARA, 127
 Sfregamenti, 221
 Sharp (indice di), 67
 Shigella, 116, 118, 131
 Shiny corners, 142
 Sialoadenite, 242
 Simpaticectomia selettiva chirurgica, 58, 395
 Simplified Disease Activity Index (SDAI), 58
 Sinartrosi, 13
 Sincondrosi, 13
 Sindesmofiti, 68, 70, 130, 131, 140, 142
 - para-, 70
 Sindesmosi, 13
 Sindrome
 - algoneurodistrofica (vedi Sindrome dolorosa regionale complessa)
 - da affaticamento cronico (chronic fatigue syndrome), 356
 - da anticorpi antifosfolipidi (APS), 41, 46, 93, 189, 198, 204-213
 - - catastrofica, 203, 205, 207
 - da anticorpi antisintetasi, 235
 - da by-pass intestinale, 283
 - da compressione canalicolare, 355
 - da conflitto sub-acromiale, 370
 - da costa cervicale, 356
 - da deficit di mevalonato chinasi, 99, 104, 105
 - da ipergammaglobulinemia D (HIDS), 99, 101
 - da ipermobilità, 326, 399
 - da iperviscosità, 287
 - da malassorbimento, 219, 252
 - da overlap, 189, 216, 236
 - del canale di Guyon, 356
 - del colon irritabile, 361
 - del dente incoronato, 327
 - del tunnel carpale, 23, 168, 326, 356, 375
 - del tunnel tarsale, 164
 - dell'arco aortico, 277, 279
 - di Attivazione Macrofagica (MAS), 176
 - di Blau (SB), 99, 101, 105
 - di Budd-Chiari, 197
 - di Caplan, 167
 - di Churg-Strauss (vedi Granulomatosi esinofila con poliangioite)
 - di Dejerine-Roussy, 393
 - di Ehler-Danlos, 264, 398
 - di Felty, 169, 264
 - di Fiessinger, 95, 116, 127
 - di Goodpasture, 272
 - di Löfgren, 125
 - di Majeed (SM), 99, 105
 - di Marfan, 398
 - di Mikulicz, 239
 - di Muckle-Wells (Muckle-Wells sindrome, MWS), 99, 103, 104
 - di overlap, 215
 - di PFAPA (periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis and adenitis), 99
 - di Sjögren, 22, 43, 79, 87, 88, 91, 168, 170, 189, 197, 222, 239-250, 262, 282
 - - primaria, 243, 247
 - - secondaria, 247
 - di Sweet, 105
 - di Wissler-Franconi, 177
 - DIRA (Deficiency of the IL-1 receptor antagonist), 105
 - dolorosa regionale complessa, 394-396
 - Enteso-Artropatica (SEA), 180

- fibromialgica, 356, 361
- infiammatoria sistemica con arterite, 276, 277
- metabolica, 316
- mio-fasciali, 355, 369, 370
- nefro-polmonare, 267, 269, 272
- nefrosica, 194, 197, 252, 288, 292
- NOMID/CINCA, 103, 104
- PAPA (Pyogenic sterile Arthritis, Pyoderma gangrenosum Acne), 99, 105
- periodica associata al recettore 1 del TNF (TRAPS), 99, 102
- periodiche associate alla criopirina (CAPS), 103
- RS3PE, 360
- secca, 242, 287
- spalla-mano, 393
- Sinostosi, 13
- Sinovialectomia artroscopica, 184
- Sinoviectomia, 81, 333
- Sinoviociti, 18-19, 46
- Sinovite, 72, 73, 81, 130, 339, 343
- dell'articolazione atlanto-odontoidea, 166
- diffusa, 171
- essudativa, 72, 73
- pseudo-follicolare, 171
- pseudo-granulomatoso, 171
- reumatoide, 78
- Sintomi
- di natura infiammatoria, 51
- di natura non infiammatoria, 51
- di origine articolare, 51
- di origine peri o extra articolare, 51
- diffusi, 51
- localizzati, 51
- sistemici, 51
- Sistema
- integrato neuro-endocrino-immunitario, 26
- monocito-macrofagico, 46
- nervoso, 168, 194
- - centrale, 26, 195
- - parasimpatico, 26
- - periferico, 195, 267, 273
- - simpatico, 26, 393
- reticolo-endoteliale, 46
- WNT, 380
- Solco di Harrison, 390
- Sonno non-REM, 362
- Sonno REM, 362
- Sordità, 386
- Sostanza P cerebrale, 362
- Spalla congelata, 332
- Specie reattive dell' O₂ (ROS), 34, 36, 47
- SPECT, 196
- Spondilartriti sieronegative, 59, 68, 70, 74, 95, 99, 116, 127, 134-138, 142, 147, 153
- Spondilite anchilosante, 22, 57, 68, 70, 78, 95, 129, 130, 131, 130, 132, 133, 134, 139-146, 149, 150, 153, 155, 383
- Spondilite enteropatica, (vedi Artriti enteropatiche)
- Spondiloartrosi, 335
- Spot ecogeni, 73
- Squaring vertebrale, 70
- Staphylococcus aureus, 107, 109
- STAT3, 155
- STAT4, 171
- Statine, 233
- Stato generale di salute, 58
- Stenosi del canale lombare, 74, 75
- Stenosi tracheale subglottica, 266, 269
- Steroidi (vedi Corticosteroidi)
- Stimolatori della neoformazione ossea, 383
- Streptococco β -emolitico di gruppo A, 94, 120
- Streptozyme test, 95
- Stromelisina, 341
- Strutture connettivali fibrose, 361
- Sublining sinoviale, 18
- Sublussazioni, 345
- Sucralfato, 294
- Sulfamidici, 285
- Sulfasalazina, 130
- Symptom Severity Scale score, 365
- Sindrome da bypass intestinale, 153, 156, 282
- Talassemia, 383
- T CD4⁺, 214
- Teleangectasie, 217, 225, 252
- Tender points, 363
- Tendini, 16, 17, 18, 51, 73
- ecostruttura, 73
- Tendinite della spalla, 2
- Tendiniti, 73
- Tendinosi, 73, 355
- Tenosinovite/i, 73
- del capo lungo del bicipite, 72
- Tessuto/i
- e articolazioni, 12-18
- molli, 67
- muscolare, 17
- osseo, 16
- Testosterone, 30
- Th1, 293
- Th2, 230, 271
- Th17, 155, 181, 293
- Thompson, indice di, 54
- T Linfociti, 229
- Tiazidici, 285
- Trimetoprim/sulfametoxazolo, 274
- Tiroidite autoimmune di Hashimoto, 244
- Tiroxinokinas Syk, 312
- Tissue factor, 209
- Titolo antistreptolisinico, 95
- Tofi, 68, 70, 302, 313, 314
- Tolleranza, perdita della, 38
- Toll-like receptors, 35, 36, 117, 293
- Tomografia ad emissione di positroni, 67, 78
- Tomografia assiale computerizzata, 67, 74, 169, 196, 219, 224, 237, 262, 268, 270
- Toxoplasma gondii, 233
- TRAF1-C5, 171
- Transforming growth factor β , 47, 223, 229, 303, 358
- Trapianto di cellule staminali emopoietiche, 238
- TRAPS, 100
- Trigger points, 364
- Tromboangioite obliterante (Morbo di Buerger), 264
- Tromboflebite profonda, superficiale, 206, 292, 295
- Trombosi, 259, 291
- intracardiaca, 292

T

Tacrolimus, 296
 Talalgia, 180

Trombossani, 37, 47
 Tropheryma whipplei, 109, 112
 Tropomiosina, 293
 T-score, 381
 Tubercolosi primaria, 125
 Tumefazione
 - articolare, 56
 - dei tessuti molli periarticolari, 315
 - della prima articolazione metatarsofalangea del I dito, 308
 - delle parotidi, 241, 242, 263
 - delle parti molli, 169
 - ossea, 345
 Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α), 33, 37, 40, 47, 82, 172, 181, 293, 312, 313, 316

U

Ulcerazioni 266
 - focali, 338
 - mucose, 269
 Ulcere, 216, 225
 - ai polpastrelli o cicatrici, 225
 - arti inferiori, 295
 - cutanee, 193, 206, 207, 264, 287
 - - a stampo, 261
 - - distali, 168
 - genitali, 289
 Ultrasuonoterapia, 373
 Urato monosodico (UMS), 65, 301, 305, 311
 - cristalli di, 65
 - sovrasaturazione, 302
 Ureaplasma urealyticum, 131
 Uricasi, 321
 Uricemia, 320, 315

Uricuria, 307, 315
 Usual Interstitial Pneumonia (UIP), 219
 Ultravioletti B, 388
 Uveite, 136, 267
 - anteriore, 129, 136, 291
 - - con ipopion, 290, 295
 - bilaterale, 291
 - posteriore, 95, 230
 - ricorrente, 291

V

Vaccinazioni, 271
 Valutazioni "paziente-centriche", 59
 Valgismo o varismo, 345
 - delle ginocchia, 390
 Valutazione
 - articolare, 54
 - del dolore, 52
 - dell'attività di malattia e del danno, 57
 - della compromissione funzionale, 57
 Valvulopatia aortica, 136
 Vascular Adhesion Protein_1 (VAP-1), 154
 Vasculite/i, 167, 193, 259-299
 VCAM-1, 33, 209
 VEGF, 291
 Velocità di eritrosedimentazione (VES), 82, 83, 170, 222, 227, 262, 278, 315, 345, 381
 Verde di Lissamina, 241
 Vertebre (crolli), 70
 Vescicole, 285
 Vescicolo-papulo-pustolose, 289
 Via della seta, 289
 Via enzimatica di recupero delle basi puriniche, 306, 308

Virus
 - dell'encefalomiocardite e della meningite, 233
 - dell'epatite B, 259
 - dell'epatite C, 259, 285
 - epatitici, 293
 - erpetici, 293
 - respiratorio sinciziale, 358
 Viscosità ematica, 82
 Vitamina D, 288
 - alterazioni del metabolismo, 389
 - degli alimenti, 388
 - sintesi cutanea di, 288
 - sistema endocrino della, 26
 Vitronectina, 33

W

Westergreen, metodo di, 83
 Widespread Pain Index (WPI), 364

X

Xeroftalmia, 168, 239, 240, 263
 Xerostomia, 168, 239, 248, 273
 Xerotrachea, 244

Y

Yersinia enterocolica, 116, 117, 118, 126, 131

Z

Zoledronato, 386



UV. NE002006478

FINITO DI STAMPARE NEL MESE DI MAGGIO MMXIV
DA ARTI GRAFICHE GIANNINI - NAPOLI
PER CONTO DELLA CASA EDITRICE IDELSON-GNOCCHI S.R.L.